

UNIVERSIDAD COMPLUTENSE DE MADRID

FACULTAD DE MEDICINA

Departamento de Medicina



TESIS DOCTORAL

Nutrición parenteral: consecuencias clínicas y metabólicas en
relación con control glucémico y emulsión lipídica utilizada

MEMORIA PARA OPTAR AL GRADO DE DOCTOR

PRESENTADA POR

María Pilar Matía Martín

Directores

Alfonso L. Calle Pascual
Miguel Ángel Rubio Herrera

Madrid, 2017

UNIVERSIDAD COMPLUTENSE DE MADRID

FACULTAD DE MEDICINA.

DEPARTAMENTO DE MEDICINA.



**NUTRICIÓN PARENTERAL: CONSECUENCIAS CLÍNICAS Y
METABÓLICAS EN RELACIÓN CON CONTROL GLUCÉMICO Y
EMULSIÓN LIPÍDICA UTILIZADA**

Memoria presentada para optar al grado de Doctor en Medicina por

María Pilar Matía Martín

Directores de Tesis:

Prof. Dr. Alfonso L. Calle Pascual

Prof. Dr. Miguel Ángel Rubio Herrera

Agradecimientos

A mis directores de tesis, Miguel Ángel Rubio Herrera y Alfonso Calle Pascual, por todo su apoyo, paciencia y solicitud. Gracias por confiar en mí durante tanto tiempo y estar ahí hasta el final de forma tan generosa.

A Mario Gómez Pérez por acompañarme en el primer tramo de formación como médico y persona adulta.

A todos mis compañeros de trabajo, médicos adjuntos, residentes, dietistas, enfermeras, auxiliares y administrativos que siempre se han mostrado comprensivos con mi forma de ver la vida y el trabajo. Especialmente a Lucio Cabrerizo, Natalia Pérez, Ana Barabash, Elena Bordiú, Angélica Larrad, Macarena Torrego –que me alentaron repetidas veces y que me acompañaron y sufrieron el trayecto final- y a los residentes para los que no estuve siempre antes de la entrega: Irene Crespo, Jorge Cid y Evelyn Gutiérrez. Por supuesto, no puedo dejar de agradecer a las compañeras de camino que compartieron a la vez el esfuerzo y me animaron a seguir desde su retiro: Clara y María José.

A Pilar Soria Carreras por formar parte relevante en este trabajo. Sin su buen hacer diario este estudio no habría podido realizarse.

A Gemma Hernández, que colaboró de forma entregada en la planificación de este estudio. Su ayuda ha sido imprescindible. Su ejemplo también.

A Gabriel Oliveira y a María José Tapia, que han enriquecido con su trabajo a muchos compañeros endocrinólogos de toda España, y que siempre se han mostrado solícitos para hacernos partícipes de sus logros. Gracias por contestar a todas mis peticiones de ayuda a cualquier hora.

A Irene Bretón y a María Ballesteros. Gracias por prestarme datos y por haber sido guía en mi vida profesional y personal. Es una suerte tenerlos cerca.

A mis amigos del alma, que cada día han estado pendientes, Fernando, Carmen, José, Rosa, Raquel, Javier, Lali, José, Domingo, Juan Pedro, Ana y Chema –tú apoyándome en cada carta desde la India.

A mis hermanos Lucio, Ángel, Ángeles, Pilar y Rosa, por prestarme su ayuda incondicional en momentos complicados sin pedir nada a cambio.

A Rosa y a Miguel, mis otros padres, por haberos mostrado tan comprensivos siempre.

A mis sobrinos mayores, Isabel, Jorge y Alejandro. Vuestro tesón en la vida me ha servido de ejemplo. Gracias por vuestros constantes mensajes de ánimo.

A Carlota y a Alejandro, por haber llegado como un regalo para pintar de colores algunos días de tinieblas.

A mis hijos, Irene, Sofía y Miguel, que han sabido estar en momentos de prisa y congoja. Sin vosotros nada de esto tendría sentido.

A Federico, mi incansable compañero de viaje, que con su actitud resolutiva y callada va acomodando mi existencia para que todo salga bien. Aquí están los ordenadores arreglados, los artículos conseguidos...y todo lo demás.

A mis padres, que ya no están, por darme la existencia y poner los pilares para que mi vida fuera esta.

A mis madres luchadoras por acompañarme. Ellas ya saben en qué.

ÍNDICE

Abreviaturas

Summary

1.-Antecedentes y estado actual del tema

1.1.-Nutrición Parenteral. Definición y ámbito clínico.....	3
1.2.-Complicaciones asociadas a la Nutrición Parenteral.....	3
1.3.-Control glucémico y Nutrición Parenteral.....	5
1.3.1.-Conceptos y consecuencias médicas: Hiperglucemia, hipoglucemia y variabilidad glucémica.....	5
1.3.2.-Evidencias sobre eventos clínicos en ensayos aleatorizados o controlados.....	21
1.3.3.-Estrategias de control glucémico y de tratamiento insulínico.....	41
1.3.4.-Bases moleculares de la fisiopatología del control glucémico no optimizado.....	48
1.3.5.-Recomendaciones de las guías de práctica clínica.....	50
1.4.-Emulsiones lipídicas en Nutrición Parenteral.....	55
1.4.1.-Tipos de emulsiones lipídicas.....	57
1.4.2.-Evidencias clínicas con estudios controlados.....	58
1.4.3.-Recomendaciones de las guías de práctica clínica.....	61

2.-Hipótesis y objetivos.....65

2.1.-Estudio principal: Efectividad de dos objetivos de control glucémico en hiperglucemia asociada a nutrición parenteral en pacientes no críticos.....	67
2.2.- Subestudio 1: Estudio comparativo de dos protocolos de infusión de insulina intravenosa (bolsa o infusión continua mediante bomba) en hiperglucemia asociada a nutrición parenteral en pacientes no críticos (estudio multicéntrico).....	67
2.3.- Subestudio 2: Evolución clínica con tres emulsiones lipídicas en nutrición parenteral en pacientes no críticos.....	68

3.-Material y métodos.....69

3.2.-Diseño del estudio principal: Efectividad de dos objetivos de control glucémico en hiperglucemia asociada a nutrición parenteral en pacientes no críticos.....	71
3.2.- Diseño del subestudio 1: Estudio comparativo de dos protocolos de infusión de insulina intravenosa (bolsa o infusión continua mediante bomba) en hiperglucemia asociada a nutrición parenteral en pacientes no críticos (estudio multicéntrico).....	81
3.3.- Diseño del subestudio 2: Evolución clínica con tres emulsiones lipídicas en nutrición parenteral en pacientes no críticos.....	87
4.-Resultados.....	91
4.1.-Estudio principal: efectividad de dos objetivos de control glucémico en hiperglucemia asociada a nutrición parenteral en pacientes no críticos.....	93
4.1.1.-Descripción basal.....	93
4.1.2.-Control glucémico e infusión de insulina.....	95
4.1.3.-Eventos clínicos.....	95
4.1.4.-Estancia media y asignación a grupo.....	100
4.1.5.-Análisis de subgrupos.....	103
4.2.-Subestudio 1: Estudio comparativo de dos protocolos de infusión de insulina intravenosa (bolsa o infusión continua mediante bomba) en hiperglucemia asociada a nutrición parenteral en pacientes no críticos (estudio multicéntrico).....	115
4.2.1.-Descripción basal.....	115
4.2.2.-Control glucémico e infusión de insulina.....	117
4.2.3.-Eventos clínicos.....	121
4.3.-Subestudio 2: Evolución clínica con tres emulsiones lipídicas en nutrición parenteral en pacientes no críticos.....	125
4.3.1.-Descripción basal.....	125
4.3.2.-Eventos clínicos.....	127
5.-Discusión.....	137
5.1.- Efectividad de dos objetivos de control glucémico en hiperglucemia asociada a nutrición parenteral en pacientes no críticos.....	139
5.1.1.-Control glucémico e infusión de insulina.....	139
5.1.2.-Eventos clínicos y parámetros analíticos.....	140
5.1.3.-Estancia media y asignación a grupo.....	141
5.1.4.-Análisis de subgrupos.....	141
5.1.5.-Limitaciones del estudio.....	141

5.2.- Subestudio 1: Estudio comparativo de dos protocolos de infusión de insulina intravenosa (bolsa o infusión continua mediante bomba) en hiperglucemia asociada a nutrición parenteral en pacientes no críticos (estudio multicéntrico).....	142
5.2.1.-Control glucémico y dosis de insulina.....	142
5.2.2.-Eventos clínicos.....	143
5.2.3.-Limitaciones del estudio.....	143
5.3.- Subestudio 2: Evolución clínica con tres emulsiones lipídicas en nutrición parenteral en pacientes no críticos.....	143
5.3.1.-Eventos clínicos.....	143
5.3.2.-Parámetros analíticos.....	143
5.3.3.-Limitaciones del estudio.....	143
5.4.-Líneas futuras de investigación.....	144
6.-Conclusiones.....	145
7.-Anexos.....	149
8.-Bibliografía.....	155

Abreviaturas:

- Δ : Cambio en un valor (aumento o descenso)
- Σ : Sumatorio
- $||$: Valor numérico absoluto
- aa**: Aminoácidos
- ACV**: Accidente cerebrovascular
- AGS**: Ácidos grasos saturados
- AGMI**: Ácidos grasos monoinsaturados
- **AGPI**: Ácidos grasos poliinsaturados
- ALT**: Alanina aminotransferasa
- AST**: Aspartato aminotransferasa
- AUC**: Área bajo la curva.
- C**: Grupo de control convencional de glucemia capilar (< 200 mg/dL)
- CV**: Coeficiente de variación
- DE**: Desviación estándar
- DM**: Diabetes mellitus
- EC**: Ensayo clínico
- EPOC**: Enfermedad pulmonar obstructiva crónica.
- GGT**: Gamma-glutamyl transpeptidasa
- Glu**: Glucemia
- h**: Hora/s
- HR**: *Hazard ratio*
- I**: Grupo de control intensivo de glucemia capilar (< 140 mg/dL)
- IAM**: Infarto agudo de miocardio
- IMC**: Índice de masa muscular
- IRA**: Insuficiencia renal aguda.

-iv: Intravenoso/a

-IC 95%: Intervalo de confianza al 95%

-LCT: Triglicéridos con ácidos grasos de cadena larga

-ln: Logaritmo neperiano (transformación de variables)

-MAG: Cambio medio absoluto de glucosa por paciente y por hora (MAG)

-Máx: Máxima. -MCT: Triglicéridos con ácidos grasos de cadena media

-min: Minutos

-Mín: Mínima

-N: Nitrógeno

-NE: Nutrición enteral

-NIHSS: *National Institutes of Health Stroke Scale.*

-NP: Nutrición parenteral

-NPT: Nutrición parenteral total

-ns: No significativo

-OR: *Odds ratio.*

-PCR: Proteína C reactiva

-PNP: Polineuropatía

-RI: Rango intercuartílico

-RR: Riesgo relativo

-sc: Subcutáneo

-SOFA: *Sequential Organ Failure Assessment score*

-t: Tiempo

-TISS: Sistema de puntuación simplificado de intervención terapéutica (*Therapeutic Intervention Scoring System -28 items*).

-UCI: Unidad de cuidados intensivos

-vs: *Versus*

SUMMARY

Background

The prevalence of disease-related malnutrition in hospitalized patients in Spain is close to 24%, so the implementation of nutritional assessment and treatment strategies in the organization is essential to improve the outcomes in this setting.

Parenteral nutrition (PN) is a way of nutritional support that provides almost all the nutrients through either a central or a peripheral venous catheter. The formulae are a blend of amino acids, glucose, lipids, electrolytes, vitamins, and oligo elements that are used in patients with partial or total intestinal failure.

The development of PN has supposed live-saving benefits in subjects without oral or enteral access to reach their metabolic demands of energy and nutrients, but several concerns have emerged in relation to the associated complications and the metabolic and immunologic derangements.

Controversy exists within scientific community regarding the optimal glucose objective in the management of the associated PN hyperglycaemia. Preliminary evidence in Critical Units stated that a tight glycaemic control below 110 mg/dL was associated with a clear advantage in survival and adverse events when compared with a conventional range of glycemia (180-200 mg/dL). Subsequent studies in the critical care setting were not able to reproduce the great benefits of such a strict glycaemic control, and on the contrary, some of them had to be prematurely stopped because of an inappropriate high frequency of hypoglycaemic episodes without a clear mortality gain. At the moment, the several published meta-analysis agree in the risk of associated tight control hypoglycaemia without an improvement in survival. Some reduction in sepsis incidence has been described in critical surgery patients.

Also is a theme of debate which is the best metric to report the clinic prognosis associated to glycaemic response in the acute disease. The hyperglycaemia, the hypoglycaemia and the glycaemic variability together have been related to bad prognosis, but if they are markers of disease severity or if they are parameters that can be modified to modulate the clinic course are incompletely resolved questions.

The complexity of the optimal management of hyperglycaemia includes the procedures that have to be implemented to do the protocols safe and efficient. Various studies have reported

Nutrición Parenteral: Consecuencias Clínicas y Metabólicas en Relación con Control Glucémico y Emulsión Lipídica Utilizada. Autor: MP Matía Martín.

results using different glycaemic testing, decision algorithms, and hypoglycaemic treatment, but there is not general consensus about all these topics.

And mostly, the knowledge of this field outside the Intensive Care Units (ICU) is too scarce to make a global recommendation.

On the other hand, the use of lipid emulsions to get the energy requirements and the demands of essential fatty acids has evolved through a new concept of immunomodulatory effect in the illness. From the first available lipids to be infused with the PN, until nowadays, more than forty years have passed. Initial formulae soy-bean based have been related to a proinflammatory status, and therefore are not recommended in uncontrolled inflammation. New generation lipid emulsions have incorporate in their composition triglycerides with medium chain fatty acids (MCT) –some of them into a new design molecule termed structured lipids-, olive oil, and fish oil. Multiple studies have compared the clinical events associated with the infusion of different types of lipids. The published systematic reviews and meta analysis found a net benefit with the use of fish oil based lipids in critical care and surgical patients regarding survival, infection and length of stay (LOS), but not systematically.

However, there are few studies in the general ward, outside the ICU, and little is known about the differential effects of fish oil enriched emulsions when they are compared with olive oil based formulae.

So three protocols were design to investigate these questions in non-critical patients with PN

Hypothesis and Objectives

The aim of the main study (**Effectiveness of two objectives of glycaemic control in PN associated hyperglycaemia in non-critical patients**) was to compare the differences in morbidity, mortality, and LOS with two objectives of glycaemic control (100-140 mg/dL vs 120-200 mg/dL). Secondary, biochemical parameters, glycaemic level, hypoglycaemic rate, glycaemic variability, nurse protocol compliance, days with PN, and mortality/readmission after discharge were evaluated.

The second study (**Comparative study of two protocols of intravenous insulin -into the PN bag or through continuous pump-assisted infusion- in PN associated hyperglycaemia in non-**

Nutrición Parenteral: Consecuencias Clínicas y Metabólicas en Relación con Control Glucémico y Emulsión Lipídica Utilizada. Autor: MP Matía Martín.

critical patients; a multicentre study) aimed to compare the glycaemic metrics (hyperglycaemia and glycaemic variability), and the insulin needs within the two ways of treatment. The secondary objectives were to describe the effectiveness of these strategies regarding days of PN, infections, LOS, mortality, and readmission. The safety was assessed by means of the frequency of hypoglycaemia.

The third study (**Clinical events associated to the use of three lipid emulsions in non-critical patients with PN**) was planned to evaluate the impact of different lipid composition (structured lipids MCT/LCT -Structolipid®-, olive oil based lipids -Clinoleic®- and fish oil enriched emulsion -Smoflipid®-) on morbidity, mortality, and LOS in non-critical patients with PN. Other objectives were to describe the associated glycaemic control, the biochemical parameters evolution, and the mortality and readmission after discharge.

Subjects and Methods

- Effectiveness of two objectives of glycaemic control in PN associated hyperglycaemia in non-critical patients

We conducted prospectively an intervention study designed to change the PN glycaemic control objective in our clinical practice. All the patients needing PN during 13 months of recruitment were included. Patients with diabetes mellitus and hypoglycaemic treatment before admission were excluded. The first six months of follow-up the pump insulin infusion was initiated if the glucose were higher than 200 mg/dL (capillary glucose measured every 8 h). After a month of nurse training, the objective of glycaemic control changed to < 140 mg/dL (capillary glucose measured every 6 h).

Briefly, the studied variables were: age, sex, BMI, filiation data, cause of PN, associated treatment, PN composition, biochemical parameters before and after intervention (triglycerides, C reactive protein –CRP-, liver enzymes), glycaemic metrics (capillary and plasma glucose, hypoglycaemia, glycaemic variability –standard deviation, glucose variation coefficient, rate of absolute change of glucose, maximum-minimum glucose-, dose of insulin, nurse protocol compliance, days to reach the objectives, number of positive cultures, complications, LOS, days with PN, in-hospital mortality, and readmission and mortality after discharge –the National Registry of Deaths was consulted-.

-Comparative study of two protocols of intravenous insulin -into the PN bag or through continuous pump-assisted infusion- in PN associated hyperglycaemia in non-critical patients; a multicentre study

We led a retrospective analysis joining patients in the main study with participants in the multicentre study: ***Prevalence of hyperglycaemia and diabetes in non-critical patients with PN in Spain: Multicentre Study*** (Hospital Gregorio Marañón, Madrid; Hospital Carlos Haya, Málaga; Complejo Asistencial Universitario, León; Hospital Clínico San Carlos, Madrid) . All of them had received insulin when their capillary glucose had been > 140 mg/dL. This was a descriptive study aiming to evaluate the prevalence of PN associated hyperglycaemia in non-critical patients in Spain and its related factors (hypoglycaemic treatment and clinical prognosis).

The variables included were: age, sex, BMI, main disease, PN composition, glycaemic metrics (mean capillary glucose, days with hyperglycaemia, glycaemic variability –standard deviation, glucose variation coefficient-, and hypoglycaemia), insulin dose, LOS, days with PN, infections, inhospital mortality, and readmission and mortality after discharge –the National Registry of Deaths was consulted-.

-Clinical events associated to the use of three lipid emulsions in non-critical patients with PN

This was a retrospective analysis of the main study. The patients with more than one type of lipid emulsion were excluded, and only three pure groups respecting lipid emulsion use were analysed. The studied variables were the same than those described in the Subjects and Methods of the first study.

Regarding statistics, the description of continuous parameters was made with measures of central tendency and dispersion (mean –SD- or median –IQR-) and the report of discrete variables with absolute and relative frequencies. For comparison, and as a function of the distribution of continuous variables, the tests used were: Student T test, Mann-Whitney U test, ANOVA, and Kruskal Wallis test. χ^2 and Fisher exact test were the way to compare categorical variables. Uni- and multivariate lineal regression analysis was made to evaluate the relationships between LOS and glycaemic control objective. LOS was log-transformed to fulfil

the model specifications. The survival analysis was completed by Kaplan-Meier curves and the Breslow statistic. As needed, a subgroup analysis was conducted.

Results

- Effectiveness of two objectives of glycaemic control in PN associated hyperglycaemia in non-critical patients

There were 320 PN included (190 in control group –C- and 130 in intervention group (tight control) –T-. In basal analysis patients in T were heavier. The basal plasma values of glucose, tryglicerides, alanin aminotransferase (ALT), aspartate aminotransferase (AST), gamma glutamil transpeptidase (GGT), and bilirubin were similar in the two groups, however, the plasma levels of alkaline phosphatase were higher in C. The percentage of patients receiving treatment with somatostatin or corticosteroids was not different between groups.

There was no difference in calories infused and in their distribution as amino acids, glucose, and lipids. However, oleic oil based emulsions were used in a greater percentage of patients in C ($p=0.049$) but none in that group received fish oil enriched emulsions ($p<0.001$). There were no differences in other studied variables.

The median follow-up blood glucose levels was similar between groups, but the difference between the maximum and minimum values during this period was higher in C (44.5 vs 37.0 mg/dL; $p=0.018$), as was the blood glucose variation coefficient in these patients (0.13 vs 0.11; $p=0.017$). The difference in mean plasma glucose levels did not reach statistical significance (110.8 vs 104.5; $p=0.074$), but the follow-up mean plasma glucose and the incremental follow-up mean plasma glucose were higher in C (114 vs 105 mg/dL, $p=0.004$; 13.0 vs 7.5 mg/dL; $p=0.003$, respectively).

More patients in T required insulin infusion, but the units infused were higher in C. There was no statistical difference in the nurse adherence to blood glucose control protocol between groups, but the beginning of insulin infusion was delayed in T. The glucose target was reached later in this group. There was no hypoglycemic event in T group and only two in C ($p=0.516$).

Neither the number of positive microbial cultures, nor the number of complications was different between groups. The percentage of infections and the in-hospital mortality did not reach statistical significance.

We did not observe a difference in mean plasma RCP, triglycerides, and in the levels of liver enzymes (from the beginning, during follow up, and in the incremental values) except for alkaline phosphatase. The means from the beginning and during follow-up of this enzyme were higher in C, but the incremental mean during follow up were lower in T (-4.5 vs 26.8 UI/l; $p=0.030$).

Length of PN dependence and LOS were shorter in T (8 vs 9 days, $p=0.002$; 24 vs 34 days, $p=0.002$, respectively). There was no difference in survival and readmission.

Analyzing the 225 subjects with PN after surgery the only differences between groups were the mean plasma glucose (lower in T), and the shorter LOS and PN duration. The benefit on follow-up alkaline phosphatase mean change disappeared.

-Comparative study of two protocols of intravenous insulin -into the PN bag or through continuous pump-assisted infusion- in PN associated hyperglycaemia in non-critical patients; a multicentre study

132 patients were included in the analysis (51 in-bag insulin -A-; 81 with pump infused insulin -B-). There were basal differences (A vs B) in the median of plasma glucose 133.0 vs 108.0 mg/dL; $p=0.002$) and in the main disease (more surgical patients in B). The amount of calories, lipids, and amino acids infused with the PN were lower in B.

The dose of insulin infused (0.92 vs 0.60 UI/h; $p<0.001$), the mean capillary glucose (145.6 vs 131.6 mg/dL; $p=0.002$), the days with hyperglycaemia (8 vs 3; $p<0.001$), and de hypoglycaemia frequency (6 vs 1 %; $p=0.013$) were lower in B. The glucose variation coefficient was similar in the groups.

The PN dependency and the LOS were shorter in B: (8 vs 11 days; $p<0.001$) and (26.0 vs 36.5 days; $p=0.003$). There were not found differences in infection rate, in-hospital mortality, readmission and survival after discharge.

-Clinical events associated to the use of three lipid emulsions in non-critical patients with PN

There were 292 PN included. More patients in the group of fish oil enriched lipids had PN after intestinal surgery ($p<0.001$). The basal levels of GGT and alkaline phosphatase were higher in the group of structured lipids.

Regarding PN composition, the calories, the amino acids and the glucose infused were lower in the patients with olive oil based emulsion, but the amount of lipids adjusted by weight was higher.

The LOS was shorter in the subjects with olive oil and fish enriched emulsions (26 and 25 days, vs 34 days with structured lipids; $p=0.007$), but there was no other difference in relevant clinical events.

The mean alkaline phosphatase PN associated change was attenuated by the use of fish oil and olive oil emulsions (61 UI/L vs 5 and -9 UI/L with olive oil and fish oil, respectively; $p<0.05$ for both comparisons).

After stratification by groups of glycemic control (< 140 mg/dL/ < 200 mg/dL) the differences in LOS and alkaline phosphatase change with lipid emulsion only persisted in the conventional target group (< 200 mg/dL).

Discussion

- Effectiveness of two objectives of glycaemic control in PN associated hyperglycaemia in non-critical patients

The net effect of a tight glycaemic control can be summarized as follows: lower glucose levels and reduced glycaemic variability, with no raise in hypoglycaemia frequency. The decreased LOS and PN dependence were the clinical events changes associated to the intervention. But many questions have to be elucidated (the different role of glycaemic response or in insulin dose in this tandem).

-Comparative study of two protocols of intravenous insulin -into the PN bag or through continuous pump-assisted infusion- in PN associated hyperglycaemia in non-critical patients; a multicentre study

An iv pump-infused insulin protocol was superior to the insulin administration through the PN bag to achieve glycaemic objectives, again without increasing hypoglycaemia episodes. In this group of patients the LOS and the days of PN were lower, but no other relevant event was modified with this treatment strategy. The training of the staff is essential to maintain the safety when insulin is infused outside the PN bag in the general ward.

-Clinical events associated to the use of three lipid emulsions in non-critical patients with PN

The use of lipid emulsions with fish oil and olive oil was associated with a reduction in LOS and a lower increment of alkaline phosphatase linked to the PN, when compared with structured lipids. These benefits only could be described into the group with worse glycaemic control. The proportion of soy oil, the phytosterol content or the level of α -tocopherol in the formula could be implicated in the pathophysiology of the cholestasis related to PN.

1.-ANTECEDENTES Y ESTADO ACTUAL DEL TEMA

1.1.-Nutrición Parenteral. Definición y ámbito clínico

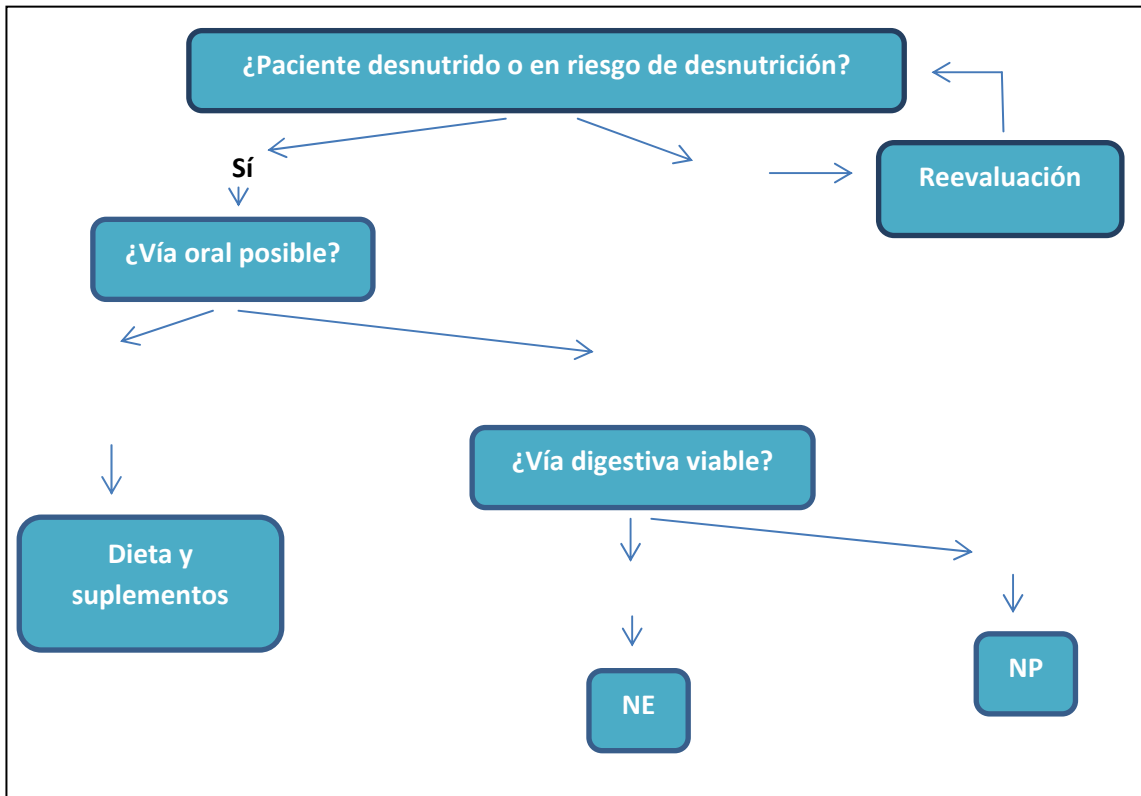
La **desnutrición en el entorno hospitalario** afecta en nuestro medio al 23,7% de los pacientes¹, de forma que el soporte nutricional se constituye como una estrategia básica de la atención durante el ingreso.

La **nutrición parenteral (NP)** es el método de tratamiento empleado cuando el paciente no puede ser alimentado completamente por vía oral o por vía enteral a través de sonda (nutrición enteral –NE–), y aunque es claramente una intervención médica, carece de muchos de los argumentos de evidencia científica que se requieren en el desarrollo de un fármaco comercializado tras ensayos clínicos aleatorizados (**figura 1.1**)². En nuestro medio la NP se prescribe en un 1-3% de los pacientes hospitalizados³.

Brevemente, la NP es una técnica de intervención nutricional que consiste en la infusión a través de una vía venosa de prácticamente todos los nutrientes necesarios para cubrir las funciones vitales. Actualmente se presenta en bolsas tricamerales en las que las **preparaciones de aminoácidos, las soluciones de glucosa y las emulsiones lipídicas** se funden en una sola fórmula con electrolitos, vitaminas y micronutrientes. Puede administrarse por **vía central** o por **vía periférica**, en este último caso si la osmolaridad final del preparado es inferior a 800-900 mosmol/kg. Se habla de **NP total** si los requerimientos del paciente solo se cubren por esa vía –generalmente por fallo intestinal agudo o crónico, o en situaciones donde es necesario mantener el reposo digestivo (por ejemplo en quilotórax o en ascitis quillosa refractarios a tratamiento dietético)- o **complementaria** cuando parte de los nutrientes también se están administrando por vía oral/enteral.

1.2.-Complicaciones asociadas a la Nutrición Parenteral.

Actualmente se considera a la NP como una intervención médica de riesgo que debe reservarse para las situaciones en las que realmente está indicada, aunque no es menos cierto que el avance del conocimiento ha permitido optimizar los procedimientos con el fin de hacerlos más seguros (desde la prescripción hasta la elaboración en el Servicio de Farmacia, la dispensación y el manejo de vías y de las complicaciones asociadas). En la **tabla 1.1** se muestran las complicaciones relacionadas con el empleo de la NP.



NE: Nutrición enteral. NP: Nutrición parenteral.

Figura 1.1.- Algoritmo básico del soporte nutricional.

Tabla 1.1.- Complicaciones asociadas al empleo de la Nutrición Parenteral

Metabólicas	Hiperglucemia / Hipoglucemia Hipertrigliceridemia (> 400 mg/dL) Hiponatremia (< 135 mEq/dL) / Hipernatremia (> 135 mEq/dL) Hipofosfatemia (< 2,5 mEq/dL) / Hiperfosfatemia (> 4,6 mEq/dL) Hipopotasemia (< 3,5 mEq/dL) / Hiperpotasemia (> 5,5 mEq/dL) Hipomagnesemia (< 1,8 mEq/dL) Alteraciones de la coagulación
Mecánicas (Relación con el catéter)	Neumotórax Hemorragia Posición incorrecta del catéter (vena cava superior o inferior) Rotura, migración o embolia de catéter Embolismo aéreo Hemotórax Taponamiento cardiaco Lesión del plexo braquial Quilotórax por rotura del conducto torácico Obstrucción intraluminal o extraluminal Tromboflebitis
Infecciosas (La mayor parte asociadas a catéter)	Flebitis Infección del punto de entrada Bacteriemia /sepsis

1.3.-Control glucémico y Nutrición Parenteral

La prevalencia de hiperglucemia asociada al soporte nutricional es elevada; hasta el 30% en los pacientes que reciben NE, y más del 50% en aquellos con NP.^{4,5,6}

En nuestro medio, y a partir de un estudio transversal multicéntrico en 19 hospitales españoles (n=605; edad 63±16 años; 56,8% varones; duración de la NP 13±11 días), se observaron cifras de glucemia superiores a 140 y a 180 mg/dl en 79,7 y 51,0% de las NP, respectivamente (en 59,8% de ellas se inició tratamiento con insulina)⁷

Por tanto, el registro de glucemias ha de prescribirse en todo paciente sin DM conocida que va a iniciar tratamiento con nutrición artificial por vía enteral (NE) o parenteral (NP).⁸

1.3.1.-Conceptos y consecuencias médicas: Hiperglucemia, hipoglucemia y variabilidad glucémica

1.3.1.1.-Hiperglucemia

- Definición

La hiperglucemia de estrés se define como: glucemia basal ≥ 126 mg/dl o ≥ 200 mg/dl en cualquier determinación con HbA1c $<5,7\%$. Por definición, debe ser transitoria. Para hacer esta distinción, debe medirse la HbA1c en todo paciente que desarrolla hiperglucemia durante la hospitalización.⁹

En otras guías se afirma que la hiperglucemia en el hospital se detalla como cualquier glucemia > 140 mg/dl. Cifras de HbA1c entre 5,7 y 6,4% indican alteración de la tolerancia a la glucosa, mientras que aquellas iguales o superiores a 6,5% se corresponden con el diagnóstico de DM.⁸

En pacientes ingresados el desarrollo de hiperglucemia puede producirse por la existencia previa de DM –ocasionalmente no conocida-, por la presencia de insulinoresistencia o por defectos en la célula beta pancreática¹⁰, el tratamiento con vasopresores, corticoides o nutrición parenteral y por la severidad de la enfermedad en sí (hormonas contrarreguladoras y citoquinas que tienen un efecto adverso sobre la sensibilidad insulínica). Durante la enfermedad aguda se producen alteraciones neurohormonales que llevan a la hiperproducción hepática de glucosa y a la disminución de la captación periférica de glucosa mediada por insulina.¹¹

Además, en situación de estrés, se produce una situación de catabolismo que conlleva hiperglucemia, lipólisis e hiperinsulinemia, cuya interacción determina una exagerada respuesta inflamatoria¹².

- **Riesgos asociados en estudios observacionales**

6

Los enfermos con hiperglucemia asociada al empleo de NP presentan una probabilidad más alta de ser trasladados a la Unidad de Cuidados Intensivos (UCI), mayor estancia media (aumento de las complicaciones intrahospitalarias como infecciones sistémicas y fallo renal) y mortalidad más elevada. También se ha descrito una dependencia más larga de la NP¹³.

En pacientes que reciben nutrición enteral o parenteral, la hiperglucemia es un problema relevante, dada su alta prevalencia y las consecuencias que conlleva en relación a morbilidad, independientemente de la existencia previa de alteraciones en el metabolismo de la glucosa. Se recomienda que estos pacientes sean monitorizados por equipos específicos de soporte nutricional artificial con formación en nutrición clínica y en diabetología, puesto que el empleo de fármacos hipoglucemiantes es común, y pueden condicionar la efectividad de la nutrición artificial¹⁴.

La hiperglucemia se asocia con peor pronóstico en pacientes sin DM que en pacientes con este diagnóstico.^{15,16,17,18,19,20,21}

Se ha descrito una disminución de los transportadores de glucosa en las células en situación de hiperglucemia crónica que no se produce durante la elevación brusca de los niveles de glucemia, lo que podría explicar las diferencias en pronóstico entre pacientes con DM y sin ella en situación de hiperglucemia de estrés²².

1.3.1.2.-Hipoglucemia

- **Definición**

La hipoglucemia se define en la mayor parte de los consensos con cifras de glucosa plasmática inferiores a 70 mg/dl. Los pacientes hospitalizados tienen más riesgo de desarrollarla por cambios en la situación nutricional o en la ingesta, disminución de las dosis de corticoides o de la glucosa administrada con los sueros, interrupción en la infusión de NP o de NE y tras el empleo de dosis correctoras de insulina para controlar la glucemia. Además, son población de

riesgo los enfermos con insuficiencia cardiaca, hepática o renal, con sepsis y aquellos ancianos o desnutridos²³.

Entre los factores de riesgo de hipoglucemia se han propuesto el sexo femenino, la existencia previa de DM, la hemodiálisis y la transfusión de hemoderivados durante el acto quirúrgico²⁴.

- **Riesgos asociados en estudios observacionales**

La hipoglucemia se ha asociado a mal pronóstico en pacientes hospitalizados, sobre todo con un mayor riesgo de muerte.^{25,26,27,28}

Recientemente se ha descrito un aumento del riesgo de muerte solo asociado a la hipoglucemia espontánea y no a la hipoglucemia inducida de forma iatrogénica por insulina²⁹. Así la hipoglucemia sería más un marcador de gravedad de la enfermedad subyacente que un factor inductor de daño³⁰.

1.3.1.3.-Variabilidad glucémica

- **Definición**

Describe la fluctuación glucémica en función del tiempo. Se han observado diferentes factores predictores de variabilidad glucémica. Entre los factores intrínsecos la homeostasis alterada premórbida de la glucosa –presencia de DM o no- y la gravedad de la enfermedad de base³¹, y entre los extrínsecos el modo de administración de insulina, el soporte nutricional, el algoritmo de control glucémico empleado y el cumplimiento del protocolo por parte de enfermería.³²

En la **tabla 1.3.1.** se recogen las medidas de variabilidad que han sido empleadas por diferentes estudios.

Pero cuando se considera la variabilidad glucémica a través de la media absoluta de glucosa, aquella aumenta a medida que lo hace el número de determinaciones³³.

Debe tenerse en cuenta que la variabilidad glucémica puede verse afectada por la frecuencia y el tiempo en el que se realizan las determinaciones. Por ejemplo, si se ordenan más determinaciones de glucemia cuando el paciente está inestable, las medidas simples de variabilidad glucémica resultarán más elevadas que en pacientes en situación de estabilidad.

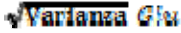
Así, el factor tiempo y frecuencia entre medidas debería tenerse en cuenta. Además, en estudios con mayor tiempo de seguimiento, la variabilidad glucémica, medida en su conjunto, suele resultar más baja, puesto que es bien conocido el hecho de los índices de glucemia suelen mejorar transcurridos los primeros 3-4 días –sobre todo en UCI-³⁴.

Así como en la predicción de mortalidad asociada a control glucémico deberían tenerse en cuenta la media global de glucemia, la existencia de hipoglucemia y la variabilidad, en el estudio de esta última habrían de tenerse en cuenta tres dominios³⁵:

- Magnitud de las excursiones glucémicas
- Frecuencia media en la que la magnitud crítica de la excursión se ha excedido (número de eventos por día o por semana).
- Presencia o ausencia de mecanismos fisiológicos reguladores bien ajustados.

En cualquier estudio que plantee el estudio de la variabilidad, sería conveniente valorar fragmentos de tiempo previamente definidos (por ejemplo tras alcanzar el objetivo de control glucémico, o dentro de situaciones clínicas distintas dentro de un mismo paciente). En este caso, para cada periodo temporal, debería valorarse cuál es la tendencia central y su distribución.

Tabla 1.3.1.-Medidas de variabilidad glucémica relacionadas con eventos clínicos (I)

Parámetro	Método de cálculo	Asociación con eventos relacionados	Ventajas	Inconvenientes
Desviación estándar de Glu (DE)*	 Varianza Glu	<p>Asociado a mortalidad^{36,37,38,39,40,41,42,43,44} No asociado en DM³⁸ Peor predictor de mortalidad que otros parámetros^{45,46} Solo en pacientes no quirúrgicos⁴⁷</p> <p>No asociado a mortalidad⁴⁸</p> <p>Asociado a estancia media^{49,50}</p> <p>Asociado a distrés metabólico cerebral⁵¹</p>	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Cálculo sencillo ▪ Interpretación fácil ▪ Unidades compartidas con concentración de glucosa (mg/dL) ▪ Relación demostrada con pronóstico en estudios amplios 	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Solo define dispersión con relación a la media ▪ No tiene en cuenta la frecuencia de las oscilaciones ▪ Hipotéticamente, dos pacientes con medias y DE de Glu similares pueden representar patrones diferentes de variabilidad. ▪ Puesto que la mayor parte de las distribuciones de las determinaciones glucémicas son asimétricas, debería realizarse una transformación previa de la media (p.e. transformación logarítmica) antes de utilizar su DE. Alternativamente puede utilizarse la mediana y el RI⁵².

*Dispersión de la glucemia alrededor de una medida de tendencia central. **Amplitud de las excursiones glucémicas entre extremos.***Cambio de glucosa por unidad de tiempo.****Cambio de glucosa por unidad de tiempo (división por tiempo tras el sumatorio de los cambios de glucemia).

Δ: Cambio. **Σ:** Sumatorio. **CV:** Coeficiente de variación. **DE:** Desviación estándar. **DM:** Diabetes mellitus. **g:** Glucemia (en fórmulas). **Glu:** Glucemia. **h:** Hora/s. **Máx:** Máxima. **Mín:** Mínima. **min:** Minutos. **t:** Tiempo. **UCI:** Unidad de cuidados intensivos.

Tabla 1.3.1.-Medidas de variabilidad glucémica relacionadas con eventos clínicos (II)

10

Parámetro	Método de cálculo	Asociación con eventos relacionados	Ventajas	Inconvenientes
Coeficiente de variación de la Glu (CV Glu)*	DE/Media Glu	Asociado a mortalidad ^{38,52,42} No asociado en DM ^{38,52}	▪ Quizás más apropiado para medias muy diferentes entre sí	▪ No puede distinguirse si el pronóstico está relacionado con el valor absoluto de las excursiones glucémicas o con su valor relativo proporcional a la media
		No asociado a mortalidad ⁴¹		
Existencia de hipoglucemia-hiperglucemia (variable categórica)	Hipoglucemia sí/no	Asociado a mortalidad ^{53,54}	▪ Tiende a utilizarse cuando hay pocas determinaciones de Glu	▪ El concepto de variabilidad glucémica no puede estudiarse de forma independiente a la hipo-hiperglucemia.
	Hiperglucemia sí/no			
	Número de episodios con hipo-hiperglucemia (variabilidad)	No asociado a mortalidad ⁵⁵		
		Asociado a morbilidad ⁵⁵		

*Dispersión de la glucemia alrededor de una medida de tendencia central. **Amplitud de las excursiones glucémicas entre extremos.***Cambio de glucosa por unidad de tiempo.****Cambio de glucosa por unidad de tiempo (división por tiempo tras el sumatorio de los cambios de glucemia).

Δ: Cambio. Σ: Sumatorio. CV: Coeficiente de variación. DE: Desviación estándar. DM: Diabetes mellitus. g: Glucemia (en fórmulas). Glu: Glucemia. h: Hora/s. Máx: Máxima. Mín: Mínima. min: Minutos. t: Tiempo. UCI: Unidad de cuidados intensivos.

Tabla 1.3.1.-Medidas de variabilidad glucémica relacionadas con eventos clínicos (III)

Parámetro	Método de cálculo	Asociación con eventos relacionados	Ventajas	Inconvenientes
% de Glu fuera del rango (variable continua)	N total de determinaciones de Glu fuera del rango/total de medidas de Glu	Asociado a mortalidad ⁵⁶ Asociado a incidencia de sepsis ⁵⁸	11	
Rango de Riesgo Medio Diario	Define el riesgo de hiperglucemia y de hipoglucemia, basándose en valores de riesgo de glucemia que son matemáticamente transformados para dar un peso similar a las excursiones hipo- e hiperglucémicas; a partir de monitorización continua de glucosa o de glucómetros Bajo riesgo: 0-19 Riesgo moderado: 20-39 Riesgo elevado: ≥40	Asociado a mortalidad ⁵⁷ Solo asociado en modelos univariantes, no en los ajustados ⁵⁸		

*Dispersión de la glucemia alrededor de una medida de tendencia central. **Amplitud de las excursiones glucémicas entre extremos.***Cambio de glucosa por unidad de tiempo.****Cambio de glucosa por unidad de tiempo (división por tiempo tras el sumatorio de los cambios de glucemia).

Δ: Cambio. Σ: Sumatorio. CV: Coeficiente de variación. DE: Desviación estándar. DM: Diabetes mellitus. g: Glucemia (en fórmulas). Glu: Glucemia. h: Hora/s. Máx: Máxima. Mín: Mínima. min:

Tabla 1.3.1.-Medidas de variabilidad glucémica relacionadas con eventos clínicos (IV)

Parámetro	Método de cálculo	Asociación con eventos relacionados	Ventajas	Inconvenientes
Índice de hiperglucemia total (HIT)	Suma acumulada de las hiperglucemias en UCI	Asociado a mortalidad ⁴²	12	
	$HIT = \sum_{i=1}^n \left[\frac{[g(t_i, <g) \cdot \max(g_{i-1}, <g)] + g_i}{2} + \frac{[g(t_i, >g) \cdot \max(g_{i-1}, >g)] + g_i}{2} + \frac{[g(t_i, >g) \cdot \max(g_{i-1}, >g)] + g_i}{2} + \frac{[g(t_i, >g) \cdot \max(g_{i-1}, >g)] + g_i}{2} \right]$			
Índice de hiperglucemia (HI)	$HI = \frac{HIT}{\sum_{i=1}^n (t_{i+1} - t_i)}$ <p>Área bajo la curva de Glu > 108 mg/dL / estancia media (días)</p>	<p>Asociado a mortalidad ⁵⁹</p> <p>No asociado a mortalidad ⁴²</p>	<p>▪ Influido por valores extremos de Glu</p>	<p>▪ Deben cumplirse dos premisas: las medidas de Glu deben ser los suficientemente frecuentes, y esta frecuencia debe ser similar en los dos grupos cuando se están comparando protocolos de insulinización</p> <p>▪ Los métodos que valoran el área bajo la curva asumen una relación lineal entre las diferentes determinaciones intermitentes de Glu</p>

*Dispersión de la glucemia alrededor de una medida de tendencia central. **Amplitud de las excursiones glucémicas entre extremos.***Cambio de glucosa por unidad de tiempo.****Cambio de glucosa por unidad de tiempo (división por tiempo tras el sumatorio de los cambios de glucemia).

Δ: Cambio. **Σ:** Sumatorio. **CV:** Coeficiente de variación. **DE:** Desviación estándar. **DM:** Diabetes mellitus. **g:** Glucemia (en fórmulas). **Glu:** Glucemia. **h:** Hora/s. **Máx:** Máxima. **Mín:** Mínima. **min:** Minutos. **t:** Tiempo. **UCI:** Unidad de cuidados intensivos.


Tabla 1.3.1.-Medidas de variabilidad glucémica relacionadas con eventos clínicos (V)

Parámetro	Método de cálculo	Asociación con eventos relacionados	Ventajas	Inconvenientes
Índice de labilidad glucémica (GLI)	$GLI = \sum_{i=1}^n \frac{(g_i - g_{i+1})^2}{t_{i+1} - t_i}$	Asociado a mortalidad ^{41,46,42} Mejor predictor de mortalidad que DE y MAGE ⁴⁹ No asociado a mortalidad ⁴³	13	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Puede enmascarar la presencia de hipoglucemias que ya de por sí son predictoras de mal pronóstico. ▪ Elevar al cuadrado el ΔGlu podría introducir distorsiones, pero la relevancia clínica de estas es desconocida.
Fluctuación glucémica**	Diferencia media entre Glu máxima y mínima diarias**	Asociado a mortalidad ⁶⁰	<ul style="list-style-type: none"> ▪ No necesariamente ha de recoger hipo-hiperglucemia ▪ Las unidades de medida para dicha variabilidad son fáciles de interpretar, y, así definida, se relaciona con algunos eventos clínicos. 	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Las definiciones que se basan en la en un simple par de medidas no son sensibles en estudios de larga duración, porque no reflejan el impacto acumulativo de las alteraciones repetidas.

*Dispersión de la glucemia alrededor de una medida de tendencia central. **Amplitud de las excursiones glucémicas entre extremos.***Cambio de glucosa por unidad de tiempo.****Cambio de glucosa por unidad de tiempo (división por tiempo tras el sumatorio de los cambios de glucemia).

Δ : Cambio. Σ : Sumatorio. **CV**: Coeficiente de variación. **DE**: Desviación estándar. **DM**: Diabetes mellitus. **g**: Glucemia (en fórmulas). **Glu**: Glucemia. **h**: Hora/s. **Máx**: Máxima. **Mín**: Mínima. **min**: Minutos. **t**: Tiempo. **UCI**: Unidad de cuidados intensivos.

Tabla 1.3.1.-Medidas de variabilidad glucémica relacionadas con eventos clínicos (VI)

Parámetro	Método de cálculo	Asociación con eventos relacionados	Ventajas	Inconvenientes
δ Glu**	Glu máx –Glu mín durante un periodo de tiempo Media de la diferencia diaria entre la Glu máx y la Glu mín.	Asociado a mortalidad ^{61,62}		
Variación en la amplitud de Glu**	Diferencia entre los valores más altos y más bajos de Glu dentro de un intervalo de tiempo, con un promedio sobre pares múltiples de determinaciones si se emplea más de un periodo diario de tiempo.	Asociado a mortalidad ⁶⁴		
Cambios sucesivos en glucemia**	Se recoge el máximo Δ entre determinaciones de Glu sucesivas	Asociado a mortalidad ⁵¹		

*Dispersión de la glucemia alrededor de una medida de tendencia central. **Amplitud de las excursiones glucémicas entre extremos.***Cambio de glucosa por unidad de tiempo.****Cambio de glucosa por unidad de tiempo (división por tiempo tras el sumatorio de los cambios de glucemia).

Δ : Cambio. **Σ :** Sumatorio. **CV:** Coeficiente de variación. **DE:** Desviación estándar. **DM:** Diabetes mellitus. **g:** Glucemia (en fórmulas). **Glu:** Glucemia. **h:** Hora/s. **Máx:** Máxima. **Mín:** Mínima. **min:** Minutos. **t:** Tiempo. **UCI:** Unidad de cuidados intensivos.

Tabla 1.3.1.-Medidas de variabilidad glucémica relacionadas con eventos clínicos (VII)

Parámetro	Método de cálculo	Asociación con eventos relacionados	Ventajas	Inconvenientes
Rango	Gluc máxima –Gluc mínima	Asociado a mortalidad ⁴²		
Índice triangular de varios índices relacionados con la glucemia*	Moda Glu/n total de observaciones de Glu	Asociado a mortalidad ⁵¹	15	
Cambio absoluto mediano en valores sucesivos de Glu cada 2 h*** Variabilidad reciente de Glu	Cambio absoluto de los valores de Glu (con transformación logarítmica) entre medidas sucesivas previas.	Asociado a mortalidad ⁶³		
Media de la tasa de cambio absoluto de Glu***	$1/n * \sum Glu_i - Glu_{i+1} / (t_{i+1} - t_i)$ $aGRC = \frac{\sum_{i=1}^n g_i - g_{i+1} }{\sum_{i=1}^n (t_{i+1} - t_i)}$	Asociado a mortalidad ⁴²		

*Dispersión de la glucemia alrededor de una medida de tendencia central. **Amplitud de las excursiones glucémicas entre extremos.***Cambio de glucosa por unidad de tiempo.****Cambio de glucosa por unidad de tiempo (división por tiempo tras el sumatorio de los cambios de glucemia).

Δ: Cambio. **Σ:** Sumatorio. **CV:** Coeficiente de variación. **DE:** Desviación estándar. **DM:** Diabetes mellitus. **g:** Glucemia (en fórmulas). **Glu:** Glucemia. **h:** Hora/s. **Máx:** Máxima. **Mín:** Mínima. **min:** Minutos. **t:** Tiempo. **UCI:** Unidad de cuidados intensivos.

Tabla 1.3.1.-Medidas de variabilidad glucémica relacionadas con eventos clínicos (VIII)

Parámetro	Método de cálculo	Asociación con eventos relacionados	Ventajas	Inconvenientes
Cambio medio absoluto de glucemia por paciente y por hora (MAG)****	$\Sigma \Delta \text{Glu capilar} / t$ total	Asociado a mortalidad ⁴⁸ Solo en pacientes quirúrgicos ⁴³	<ul style="list-style-type: none"> Relación con pronóstico en estudios con un protocolo de control relativamente frecuente, con insulina iv y durante un corto periodo de tiempo. 	<ul style="list-style-type: none"> No muestra necesariamente un patrón sostenido de variabilidad.
Amplitud de las excursiones glucémicas (MAGE)**	$(\text{Glu}_2 - \text{Glu}_1 + \dots + \text{Glu}_x - \text{Glu}_{x-1}) / n$ Siendo $ \text{Glu}_x - \text{Glu}_{x-1} $ el Δ absoluto entre dos medidas sucesivas de Glu, cuyo valor rebasa en ± 1 DE la de todas las determinaciones de Glu y n el número de ΔGlu incluidos en la fórmula (franja horaria de valoración variable)	Asociado a mortalidad ^{43,42} No en pacientes no quirúrgicos ⁴³ Peor predictor de mortalidad que el índice de Labilidad Glucémica ^{49,64}	<ul style="list-style-type: none"> Ha demostrado estar relacionado con pronóstico y eventos en algunos estudios. 	<ul style="list-style-type: none"> Comparado con otros parámetros de variabilidad no ha demostrado claramente su superioridad Las excursiones positivas y negativas se calculan de la misma manera, así que parte de la información puede perderse.

*Dispersión de la glucemia alrededor de una medida de tendencia central. **Amplitud de las excursiones glucémicas entre extremos.***Cambio de glucosa por unidad de tiempo.****Cambio de glucosa por unidad de tiempo (división por tiempo tras el sumatorio de los cambios de glucemia).

Δ: Cambio. **Σ:** Sumatorio. **CV:** Coeficiente de variación. **DE:** Desviación estándar. **DM:** Diabetes mellitus. **g:** Glucemia (en fórmulas). **Glu:** Glucemia. **h:** Hora/s. **Máx:** Máxima. **Mín:** Mínima. **min:** Minutos. **t:** Tiempo. **UCI:** Unidad de cuidados intensivos.

Tabla 1.3.1.-Medidas de variabilidad glucémica relacionadas con eventos clínicos (IX)

Parámetro	Método de cálculo	Asociación con eventos relacionados	Ventajas	Inconvenientes
Complejidad del perfil glucémico	<p>Sistema de monitorización continua de glucosa: Deducción de la tendencia en la fluctuación (<i>Detrended fluctuation Analysis</i>)⁶⁷</p> <p>Parámetro sin unidades que estima el grado de correlaciones de rango amplio dentro de una señal, y que analiza cómo las series temporales y su regresión lineal divergen a medida de la ventana de tiempo considerada aumenta. La complejidad es más alta cuanto más bajo es este valor (hasta un mínimo de 0,5)</p>	Perfil más complejo asociado a supervivencia ^{65,66}	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Representa la regulación endógena de Glu y sus oscilaciones a corto plazo. ▪ Aunque resulta similar a la variabilidad glucémica, es capaz de detectar alteraciones sistémicas menores en la regulación endógena de Glu. ▪ En un sistema sano, los niveles de Glu son corregidos frecuentemente. De esta forma, se produce un perfil de Glu de mayor complejidad. En pacientes críticos se ha sugerido la existencia de un patrón menos complejo (incapacidad del para corregir frecuente y rápidamente las fluctuaciones de Glu). 	

*Dispersión de la glucemia alrededor de una medida de tendencia central. **Amplitud de las excursiones glucémicas entre extremos.***Cambio de glucosa por unidad de tiempo.****Cambio de glucosa por unidad de tiempo (división por tiempo tras el sumatorio de los cambios de glucemia).

Δ: Cambio. **Σ:** Sumatorio. **CV:** Coeficiente de variación. **DE:** Desviación estándar. **DM:** Diabetes mellitus. **g:** Glucemia (en fórmulas). **Glu:** Glucemia. **h:** Hora/s. **Máx:** Máxima. **Mín:** Mínima. **min:** Minutos. **t:** Tiempo. **UCI:** Unidad de cuidados intensivos.

Los parámetros que definen cambios en la glucemia por unidad de tiempo, sin relaciones matemáticas con la media, pueden exhibir más especificidad en relación con las oscilaciones, que la DE⁶⁷.

Algunos autores proponen utilizar la DE (tras la transformación logarítmica de la glucemia de cada paciente) y el parámetro MAGE para valorar la variabilidad en los estudios sobre variabilidad glucémica⁶⁹.

Las intervenciones dirigidas a disminuir la variabilidad glucémica aún son poco conocidas. De forma hipotética podría aumentarse el arsenal de fármacos hipoglucemiantes, más allá de la insulina iv. Debería además mejorarse la validez de las medidas de glucemia teniendo en cuenta las muestras, la precisión y la frecuencia de las medidas. Aumentar la complejidad de los algoritmos de insulina también podría ser adecuado, sobre todo si es un proceso informático el que asiste al terapeuta sin tener que enfrentarse a decisiones complicadas⁶⁹.

En pacientes ingresados, la frecuencia de aparición de las excursiones glucémicas es poco predecible, así que debería introducirse un criterio de amplitud y una recomendación sobre la frecuencia en la que dicho criterio se cumpliría⁶⁹.

En estudios previos, el empleo de insulina iv se asoció a mayor variabilidad glucémica⁴⁹.

En cuanto a un protocolo intensivo de insulina, los estudios no han sido concluyentes. En uno, dicho protocolo se asoció a mayor variabilidad⁶² y en otro no⁶⁴.

El parámetro mejor estudiado para la detección de la complejidad de un sistema fino de control en UCI es el análisis de la tendencia en la fluctuación, que requiere un dispositivo de monitorización continua de glucemia⁶⁷. El empleo de esta técnica se encuentra en periodo de estudio piloto.

De momento, la monitorización continua de glucosa no es una práctica habitual, aunque han demostrado su validez en pacientes críticos, incluso en tratamiento con vasopresores⁶⁸.

Existen distintos dispositivos disponibles para la monitorización continua de glucosa en la UCI: microdiálisis, métodos ópticos (espectroscopia por absorción, dispersión óptica y fluorescencia)⁶⁹. En ellos, la concentración de glucosa puede medirse *in vitro*, por sensores introducidos en los espacios vascular o intersticial, o *ex vivo* tomando muestras de sangre o de un dializado para llevarlas a un sensor, bien a través de un catéter vascular o de una membrana de diálisis. Los sistemas que de forma intermitente llevan muestras a un sensor deberían ser

descritos como monitores intermitentes automatizados, más que como sensores continuos de glucemia⁷⁰. Las técnicas de microdialisis con medida continua de glucosa y asa cerrada de retorno, también están siendo investigadas⁷¹.

En pacientes con DM tipo 1 ambulatorios, la monitorización continua de glucosa ha demostrado reducir la variabilidad glucémica⁷². Pero debe tenerse en cuenta que, para modificar la variabilidad glucémica a través de un sensor continuo de glucosa, puede ser más relevante hacerlo a través de la tendencia en las medidas sucesivas de glucosa, que en un valor puntual de glucemia, de tal forma que los algoritmos deberían incorporar decisiones (probablemente asistidas por ordenador⁷³ teniendo en cuenta estas tendencias⁶⁸.

Los pacientes ingresados con DM presentan mayor variabilidad glucémica^{62,41,74}, sin embargo son menos las complicaciones asociadas^{76,75}. Incluso se ha sugerido que una corrección rápida de una hiperglucemia crónica en sujetos con DM puede ser perjudicial^{76,77}. Esto supondría que pacientes con DM que no han conseguido un control óptimo de glucemia previo a la hospitalización pueden haber desarrollado un cierto grado de tolerancia o adaptación a un grado moderado de hiperglucemia⁷⁸. Tal adaptación puede ocurrir en la expresión de los transportadores de glucosa en diferentes tipos celulares, de tal forma que un control estricto podría dificultar la captación periférica de este nutriente.

- **Riesgos asociados en estudios observacionales**

Como ocurre con la hiperglucemia y la hipoglucemia, la variabilidad glucémica se ha relacionado con eventos clínicos desfavorables. No obstante, los estudios que tratan de valorar la asociación entre variabilidad glucémica y pronóstico deberían tener en cuenta la población de pacientes, la severidad de la enfermedad, las prácticas institucionales, el esquema de determinación de glucemia, la muestra de sangre, el método analítico de glucemia, el error inherente a la técnica de medida, la intervención terapéutica, incluyendo la administración de insulina, la exposición a carbohidratos, y si se incluyen la hipoglucemia y la hiperglucemia en la definición de la variabilidad. De esta, deberían tenerse en cuenta la amplitud de las oscilaciones de glucemia y su frecuencia⁶⁹. En la **tabla 1.3.1** se muestran los eventos clínicos asociados a las medidas de variabilidad glucémica recogidas en la literatura.

Desde un punto de vista fisiopatológico puede establecerse una relación plausible entre variabilidad glucémica y mal pronóstico. *In vitro*, se ha observado un aumento de la apoptosis

ligado a la variación de los niveles de glucemia.^{79,80} En ratas, la reperfusión con glucosa tras una hipoglucemia causa muerte neuronal⁸¹ y la alteración inducida de los niveles plasmáticos de glucosa en voluntarios sanos, empeora la función endotelial⁸². Las células túbulointersticiales, cuando son expuestas a concentraciones intermitentes elevadas de glucosa, aumentan su crecimiento y la síntesis de colágeno⁸³. Probablemente, los mecanismos adaptativos celulares que se inician cuando la hiperglucemia es constante, no son eficaces cuando la hiperglucemia aparece de forma intermitente. Así se explicaría la toxicidad asociada a la variabilidad glucémica⁸⁴.

Por tanto, aunque los mecanismos no son totalmente entendidos, las fluctuaciones glucémicas darían lugar a toxicidad endotelial⁸¹, estrés oxidativo⁸⁵ e isquemia⁸⁶.

En resumen, aún no está claro cuál es el mejor parámetro para referir el control glucémico en pacientes con monitorización de glucosa. Un reciente consenso recomienda emplear⁸⁷:

-Medidas de tendencia central: mediana y media de la glucemia de cada paciente por día, y durante su estancia –generalmente en Unidades de Críticos-.

-Medidas de dispersión y de variabilidad: DE y CV de la glucemia, tasa de cambio de la concentración de glucosa y pico de concentración de glucosa durante un periodo predefinido tras la corrección de una hipoglucemia.

-Frecuencia de hipoglucemias y de cifras bajas de glucemia: el valor más bajo de glucemia recogido, el área sobre la curva por debajo del umbral de hipoglucemia grave y moderada, número de veces en los que se recogen valores en rango de hipoglucemia y la duración de la misma.

-Rango y medidas de exposición: porcentaje de tiempo en el que la glucemia se encuentra dentro y fuera del rango, área bajo la curva de las medidas en rango de hiperglucemia.

Habrà que investigar con más profundidad estas opciones y elegir el paràmetro que mejor permita predecir eventos clínicos. Lo más simple es definir la incidencia y la gravedad de las hipo-hiperglucemias. Debe tenerse en cuenta que las medidas de tendencia central y de dispersión pueden verse alteradas por la frecuencia de las determinaciones realizadas.

1.3.2.-Evidencias sobre eventos clínicos en ensayos aleatorizados o controlados

Los resultados de los estudios aleatorizados o controlados sobre control glucémico han sido controvertidos. Tras los buenos resultados iniciales aplicando un control glucémico intensivo en los estudios de **Van den Berghe**^{88,89}, trabajos que trataron de reproducir los mismos datos tuvieron que ser interrumpidos debido al alto riesgo de hipoglucemia y mal curso clínico.

En la **tabla 1.3.2** se resumen estos estudios en orden cronológico, incluyendo algunos que no incluían el empleo de la NP, la mayor parte de ellos en enfermos críticos.

Varios metanálisis recientes han revisado la eficacia y la seguridad de un control glucémico óptimo. Wiener (2008) seleccionó 29 ensayos clínicos (8432 pacientes críticos), incluyendo algunos no publicados. En su conjunto no hubo ninguna diferencia entre un control intensivo (glucemia <150 mg/dl conseguida a través de infusión de insulina) y un tratamiento convencional (definido en cada estudio) en cuanto a mortalidad hospitalaria (RR 0,93, IC 95%: 0,85, 1,03) o la necesidad de diálisis (RR 0,96, IC 95%: 0,76, 1,20). El riesgo de septicemia fue significativamente menor en el grupo de intervención (RR 0,76, 95% CI: 0,59, 0,97) –en el análisis de subgrupos esta asociación solo se observó en pacientes quirúrgicos–, mientras que la frecuencia de hipoglucemia (<40 mg/dL) fue mayor (RR 5,12, 95% CI: 4,09, 6,43)⁹⁰.

Posteriormente, incluyendo ya los datos del estudio NICE-Sugar⁹¹, se publicó otro metanálisis con 13657 enfermos críticos (26 ensayos clínicos). No se apreciaron diferencias en la mortalidad entre el control intensivo (≤ 150 mg/dl) y el convencional (RR 0,93, IC 95% 0,83-1,04), pero aumentó el riesgo de hipoglucemia (RR 6,0, IC 95% 4,5-8,0). No obstante, se afirma cierto beneficio en pacientes de UCI quirúrgica⁹².

El metanálisis más reciente sobre 13978 pacientes críticos (22 ensayos clínicos) también concluye que no se observan diferencias en el riesgo de muerte entre un control intensivo (<110 mg/dL) y otro convencional hasta 180 días después de la intervención, ni en la necesidad de nueva diálisis. Sin embargo, en el análisis de subgrupos, la mortalidad 90-180 días tras el ingreso en UCI fue más elevada en los sujetos sometidos a un control intensivo en unidades mixtas (médico-quirúrgicas) - RR 1,10, 95% CI 1,02 to 1,19-. De nuevo, la probabilidad de hipoglucemia (<40 mg/dL) resultó ser mayor en el grupo con control óptimo (RR 5,01, IC 95% 3,45 to 7,28). La frecuencia de sepsis fue más baja en pacientes quirúrgicos (RR 0,58, IC 95% 0,40 to 0,84)⁹³.

En otro metanálisis se estudió la eficacia de un control glucémico intensivo (70-140 mg/dL) frente a otro convencional (<144-300 mg/dL) en pacientes neurocríticos (traumatismo, isquemia, hemorragia, encefalopatía anóxica, infección del sistema nervioso central y lesión medular). La intervención no tuvo ningún impacto en la mortalidad (RR 0,99; IC 95% 0,83-1,17; $p = 0,88$), pero la aparición de eventos neurológicos poco favorables fue menos frecuente (RR 0,91; IC 95% 0,84-1,00; $p = 0,04$). No obstante, los resultados ventajosos solo fueron evidentes cuando se comparó un control estricto con otro mucho más laxo (inicio de administración de insulina con glucemia >200 mg/dL), pero no en los estudios en los que se prescribió insulina si el valor de glucemia se situaba entre 140-180 mg/dL en el grupo control⁹⁴.

Tabla 1.3.2.-Evidencias tras ensayos clínicos aleatorizados o controlados sobre diferentes pautas de control glucémico (I)

	Población	Diseño	Intervención	Soporte nutricional	Resultados
Van den Berghe, 2001 ⁹⁰	Críticos Postcirugía n= 1548 (765 intervención; 783 control) Hombres 71% (ambos grupos) Edad media – años –: intervención 63; control 62	EC Un solo centro Aleatorizado Prospectivo Simple ciego Análisis por intención de tratar	Tratamiento convencional: Glucemia entre 180-200 mg/dL Tratamiento intensivo: Glucemia entre 80-110 mg/dL Insulina iv en bomba (1U/1 mL)	Primer día: Glucosa: 200-300 g/24 horas Posteriormente: -NP total -Nutrición mixta NE-NP -NE total (20-30 kcal no proteicas/kg/día; 0,8-1,6 g de aa/kg/día; 20-40% de Kcal no proteicas en forma de lípidos) Media alcanzada en ambos grupos: 200-260 g de glucosa/24 horas a partir del día 2; 8 kcal/kg/día al inicio; 24 kcal/kg/día en día 7. Euglucemia conseguida, de media con: 0,04 UI de insulina/kg/h; 9 g de glucosa/hora; 19 kcal/kg/día.	(Intervención vs control) -Infusión de insulina: 98,7 vs 39,2% (p<0,001) -Dosis de insulina: 68 vs 12 UI/día. Variabilidad en la dosis en todo el grupo desde el día 1: 75% (IC 95% 25-125) -Media de glucemia 103 vs 153 mg/dL (p<0,001) –objetivos alcanzados en 24 horas, de media- -Hipoglucemia (<40 mg/dL): 5 vs 0,8% -Reducción absoluta de DE: 6,4 mg/dL (-42%) -Muerte en UCI: 4,6 vs 8% (p<0,04)-. Este beneficio solo se observó en los pacientes con estancia en UCI superior a 5 días (10,6 vs 20,2% p=0,005) -Muertes intrahospitalarias: 7,2 vs 10,9% (p=0,01) –reducción del 34%- -Estancia mediana en UCI: 12 vs 15 días (p=0,003) -Septicemia: 4,2 vs 7,8 % (p=0,003) –reducción del 42% -Tratamiento antibiótico más de 10 días: 11,2 vs 17,1% (p<=0,001) -IRA con necesidad de tratamiento sustitutivo renal 4,8 vs 8,2% (p=0,007)-reducción del 41%- -Polineuropatía del paciente crítico: 28,7 vs 51,9 % (<=0,001)-reducción del 44%- -Ventilación mecánica prolongada: 7,5 vs 11,9% (p=0,003) Los predictores que se asociaron de forma independiente a muerte fueron: puntuación APACHE II≥9, edad, ingreso no relacionado con cirugía cardíaca, referencia desde un hospital terciario y el control glucémico convencional. No la historia de DM o hiperglucemia en el momento de la admisión. No diferencias en estancia media hospitalaria, readmisión en UCI, ni en el empleo de vasopresores. -El beneficio sobre la mortalidad fue independiente del soporte nutricional administrado (NE sola o NP+NE combinadas) -En ambos grupos: Variables relacionadas con la dosis de insulina (UI/h por kcal/kg/día): Univariado: IMC, historia de DM, motivo de ingreso en UCI, puntuación APACHE II, glucemia al ingreso, Kcal administradas, tratamiento con corticoides y tiempo en UCI. Multivariado: 36% de variabilidad explicada por: historia de DM, IMC, glucemia al ingreso, Kcal administradas, días en UCI y motivo de ingreso. -En pacientes con > 5 días en UCI la dosis de insulina requerida fue un 26% mayor en los que solo recibieron NP (frente a NE sola o NP+NE).

*Subestudios. **Δ**: Incremento. **aa**: Aminoácidos. **ACV**: Accidente cerebrovascular. **AUC**: Área bajo la curva. **DM**: Diabetes mellitus. **EC**: Ensayo clínico. **HR**: Hazard ratio. **IAM**: Infarto agudo de miocardio. **IMC**: Índice de masa muscular. **IRA**: Insuficiencia renal aguda. **iv**: Intravenoso. **In**: Logaritmo neperiano. **Máx**: Máximo. **Mín**: Mínimo. **NE**: Nutrición enteral. **NIHSS**: National Institutes of Health Stroke Scale. **NP**: Nutrición parenteral. **ns**: No significativo. **OR**: Odds ratio. **PCR**: Proteína C Reactiva. **PNP**: Polineuropatía. **sc**: Subcutáneo. **SOFA**: Sequential Organ Failure Assessment score. **TISS**: Sistema de puntuación simplificado de intervención terapéutica (Therapeutic Intervention Scoring System -28 items). **UCI**: Unidad de Cuidados Intensivos.

Tabla 1.3.2.-Evidencias tras ensayos clínicos aleatorizados o controlados sobre diferentes pautas de control glucémico (II)

	Población	Diseño	Intervención	Soporte nutricional	Resultados
*Van den Berghe, 2003 ⁹⁵					<p>En la muestra completa (estudio multivariante; OR ajustados):</p> <ul style="list-style-type: none"> -OR mortalidad (por cada aumento de 10 UI de insulina): 1,060 –IC 95% 1,020-1,090; p=0,05- -OR mortalidad (por cada aumento de 20 mg/dL en la glucemia): 1,300 –IC 95% 1,180-1,420; p<0,0001- -OR de PNP (por cada aumento de 20 mg/dL en la glucemia): 1,240 –IC 95% 1,140-1,360; p<0,0001-. Sin relación con la dosis de insulina recibida. - OR de bacteriemia (por cada aumento de 20 mg/dL en la glucemia): 1,140 –IC 95% 1,020-1,280; p=0,02-. Sin relación con la dosis de insulina recibida. - OR de PCR>15 mg/dl (por cada aumento de 20 mg/dL en la glucemia): 1,160 –IC 95% 1,060-1,240; p=0,0006-, (por cada aumento de 10 UI de insulina): 1,040 –IC 95% 1,010-1,070; p=0,02-. - OR de IRA con necesidad de diálisis (por cada aumento de 10 UI de insulina): 0,940 –IC 95% 0,880-1,000; p=0,03-. Sin relación con la glucemia conseguida. -Ni la dosis de insulina y el nivel glucémico se relacionaron con el número de transfusiones recibidas. -De forma general se observó un aumento de mortalidad a medida que aumentó el valor glucémico (80-110 vs 110-150 mg/dL vs > 150 mg/dL)
*Van den Berghe, 2005 ⁹⁶	<p>N=405 (en UCI ≥ 7 días); Convencional: 224; intensivo: 181 N=63 con daño cerebral aislado: convencional: 30; intensivo: 33.</p> <p>Seguimiento 6-12 meses tras el alta</p>				<ul style="list-style-type: none"> -PNP: 26 vs 49% (p<0,0001) -Días con ventilación mecánica: 11 vs 13 (p=0,02) -Ventilación mecánica prolongada (>14 días): 32 vs 42% (p=0,04) -OR ajustado de PNP (por cada aumento de 20 mg/dL en la glucemia): 1,26 –IC 95% 1,09-1,46; p=0,002-. Sin relación con la dosis de insulina recibida. -Hipoglucemia: 12,1 vs 3,3% (p=0,2) -No diferencias en mortalidad (intra y extrahospitalaria) -Días con ventilación mecánica: 7 vs 15 (p=0,0007) -Estancia en UCI: 7 vs 16 días (p=0,002) -Estancia en hospital: 31 vs 43 días (p=0,05) -Reducción en la incidencia de bacteriemia, tratamiento antibiótico e hiperinflamación -Reducción de la presión intracraneal (p<0,0001 y p=0,003 para presión máxima y media, respectivamente) -Incidencia de crisis: 4 vs 13% (p<0,0001) -Karnofsky ≥ 60 tras 12 meses: 81 vs 50% (p=0,05)

*Subestudios. **Δ**: Incremento. **aa**: Aminoácidos. **ACV**: Accidente cerebrovascular. **AUC**: Área bajo la curva. **DM**: Diabetes mellitus. **EC**: Ensayo clínico. **HR**: Hazard ratio. **IAM**: Infarto agudo de miocardio. **IMC**: Índice de masa muscular. **IRA**: Insuficiencia renal aguda. **iv**: Intravenoso. **In**: Logaritmo neperiano. **Máx**: Máximo. **Mín**: Mínimo. **NE**: Nutrición enteral. **NIHSS**: National Institutes of Health Stroke Scale. **NP**: Nutrición parenteral. **ns**: No significativo. **OR**: Odds ratio. **PCR**: Proteína C Reactiva. **PNP**: Polineuropatía. **sc**: Subcutáneo. **SOFA**: Sequential Organ Failure Assessment score. **TISS**: Sistema de puntuación simplificado de intervención terapéutica (Therapeutic Intervention Scoring System -28 items). **UCI**: Unidad de Cuidados Intensivos.

Nutrición Parenteral: Consecuencias Clínicas y Metabólicas en Relación con Control Glucémico y Emulsión Lipídica Utilizada. Autor: MP Matía Martín.

Tabla 1.3.2.-Evidencias tras ensayos clínicos aleatorizados o controlados sobre diferentes pautas de control glucémico (III)

	Población	Diseño	Intervención	Soporte nutricional	Resultados
*Ingels, 2006 ⁹⁷	<p>N=970 (250 en UCI ≥ 3 días; pacientes con cirugía cardíaca);</p> <p>Convencional: 224; intensivo: 181</p> <p>Seguimiento 4 años tras el alta (supervivientes 941)</p>				<p>En la muestra completa</p> <ul style="list-style-type: none"> -Hipoglucemia: 2,9 vs 0,4% (p=0,002) -Infusión de insulina: 98,5 vs 39,1% (p<0,0001) -Dosis de insulina (mediana): 55 vs 0 UI/día (p<0,0001). -Días en tratamiento con insulina: 2 vs 0 (p<0,0001). -Media de glucemia 104,4 vs 156,6 mg/dL (p<0,0001) -Muerte en UCI: 2,1 vs 5,1% (p=0,01)-. -Muertes intrahospitalarias: 3,4 vs 7,5% (p=0,005) -Mortalidad 2 años: 6,9 vs 11,7% (p=0,01) -Mortalidad 3 años: 10,8 vs 13,8% (p=0,1) -Mortalidad 4 años: 15,7 vs 18,7% (p=0,2) -Estancia mediana en UCI: 2 vs 2 días (p=0,4) -Hiperbilirrubinemia (>2 mg/dL): 15,7 vs 21,9% (p=0,01) -Bacteriemia: 1,9 vs 2,4 % (p=0,6) -IRA con necesidad de tratamiento sustitutivo renal 2,1 vs 5,7% (p=0,004) -PNP del paciente crítico: 1,9 vs 6,9 % (p=0,0002) -Ventilación mecánica: 1 vs 1 día (p=0,1) -Transfusión hemática: 17,6 vs 22,1 % (p=0,07) -Valor más alto de PCR: 18,5 vs 18,8 mg/dL (p=0,9) -TISS mediano acumulado: 88 vs 89 (p=0,3) -Mayor probabilidad de desconexión del ventilador (p=0,002), de alta más temprana de UCI (p=0,007) y de alta más precoz en el hospital (p=0,02). -Alta a otro hospital, unidad de larga estancia o centro de rehabilitación: 12,8 vs 5,9 % (p=0,0004) -Reingreso en 4 años: 28,7 vs 27,5 (p=0,7) -Karnofsky: 80 vs 80 % (p=0,9) –sin diferencias en los supervivientes en 4 años- -Karnofsky ≥60%: 82,3 vs 86,0 (p=0,2) -Sin diferencias en la calidad de vida relacionada con la salud (<i>Nottingham Health Profile</i>)

*Subestudios. **Δ**: Incremento. **aa**: Aminoácidos. **ACV**: Accidente cerebrovascular. **AUC**: Área bajo la curva. **DM**: Diabetes mellitus. **EC**: Ensayo clínico. **HR**: Hazard ratio. **IAM**: Infarto agudo de miocardio. **IMC**: Índice de masa muscular. **IRA**: Insuficiencia renal aguda. **iv**: Intravenoso. **In**: Logaritmo neperiano. **Máx**: Máximo. **Mín**: Mínimo. **NE**: Nutrición enteral. **NIHSS**: *National Institutes of Health Stroke Scale*. **NP**: Nutrición parenteral. **ns**: No significativo. **OR**: Odds ratio. **PCR**: Proteína C Reactiva. **PNP**: Polineuropatía. **sc**: Subcutáneo. **SOFA**: *Sequential Organ Failure Assessment score*. **TISS**: Sistema de puntuación simplificado de intervención terapéutica (*Therapeutic Intervention Scoring System -28 items*). **UCI**: Unidad de Cuidados Intensivos.

Tabla 1.3.2.-Evidencias tras ensayos clínicos aleatorizados o controlados sobre diferentes pautas de control glucémico (IV)

	Población	Diseño	Intervención	Soporte nutricional	Resultados
*Ingels, 2006 (cont)	N=970 (250 en UCI ≥ 3 días; pacientes con cirugía cardíaca); Convencional: 224; intensivo: 181 Seguimiento 4 años tras el alta (supervivientes 941)				<p>En pacientes con ≥ 3 días en UCI</p> <ul style="list-style-type: none"> -Infusión de insulina: 99,1 vs 60,3% (p<0,0001) -Dosis de insulina (mediana): 66 vs 3 UI/día (p<0,0001). -Días en tratamiento con insulina: 6 vs 2 (p<0,0001). -Media de glucemia 104,4 vs 160,0 mg/dL (p<0,0001) -Muerte en UCI: 6,1 vs 15,4% (p=0,02)-. -Muertes intrahospitalarias: 7,9 vs 22,1 % (p=0,002) -Mortalidad 2 años: 10,2 vs 29,2% (p=0,0003) -Mortalidad 3 años: 14,8 vs 30,8% (p=0,004) -Mortalidad 4 años: 23,1 vs 36,1% (p=0,03) -Estancia mediana en UCI: 6 vs 7 días (p=0,004) -Hiperbilirrubinemia (>2 mg/dL): 35,9 vs 47,1% (p=0,07) -Bacteriemia: 7,9 vs 8,8 % (p=0,8) -IRA con necesidad de tratamiento sustitutivo renal 7,9 vs 19,9% (p=0,007) -PNP del paciente crítico: 7,9 vs 25,0 % (p=0,0004) -Ventilación mecánica: 4 vs 5 días (p=0,004) -Transfusión hemática: 45,6 vs 58,8 % (p=0,04) -Valor más alto de PCR: 21,6 vs 24,9 mg/dl (p=0,02) -TISS mediano acumulado: 224 vs 279 (p=0,002) -Alta a otro hospital, unidad de larga estancia o centro de rehabilitación: 13,3 vs 6,6 % (p=0,1) -Reingreso en 4 años: 29,6 vs 22,3 (p=0,2). -Karnofsky: 70 vs 60 % (p=0,04) –sin diferencias en los supervivientes en 4 años- -Karnofsky ≥60%: 80,3 vs 78,4 (p=0,8) -Mayor impacto sobre los dominios de tareas domésticas y actividades sociales, sin diferencias en otras áreas de la calidad de vida relacionada con la salud (<i>Nottingham Health Profile</i>).

*Subestudios. **Δ**: Incremento. **aa**: Aminoácidos. **ACV**: Accidente cerebrovascular. **AUC**: Área bajo la curva. **DM**: Diabetes mellitus. **EC**: Ensayo clínico. **HR**: Hazard ratio. **IAM**: Infarto agudo de miocardio. **IMC**: Índice de masa muscular. **IRA**: Insuficiencia renal aguda. **iv**: Intravenoso. **In**: Logaritmo neperiano. **Máx**: Máximo. **Mín**: Mínimo. **NE**: Nutrición enteral. **NIHSS**: *National Institutes of Health Stroke Scale*. **NP**: Nutrición parenteral. **ns**: No significativo. **OR**: Odds ratio. **PCR**: Proteína C Reactiva. **PNP**: Polineuropatía. **sc**: Subcutáneo. **SOFA**: *Sequential Organ Failure Assessment score*. **TISS**: Sistema de puntuación simplificado de intervención terapéutica (*Therapeutic Intervention Scoring System -28 items*). **UCI**: Unidad de Cuidados Intensivos.

Tabla 1.3.2.-Evidencias tras ensayos clínicos aleatorizados o controlados sobre diferentes pautas de control glucémico (V)

	Población	Diseño	Intervención	Soporte nutricional	Resultados
Furnary, 2003 ⁹⁸	Perioperatorio de bypass aortocoronario Diabéticos n= 3554 (942 insulina sc; 2612 insulina iv) Hombres 64% en insulina sc, 65% en insulina iv Edad media – años:- insulina sc 65; insulina iv 64	Estudio controlado Un solo centro Cambio de tratamiento secuencial en el tiempo Prospectivo No ciego Análisis por intención de tratar	Tratamiento con insulina sc/4 horas (1987-1991): Glucemia <200 mg/dL vs Tratamiento con infusión continua de insulina iv (1991-2001): Glucemia inicial 150-200 mg/dL; posterior 125-175 mg/dL (hasta 3º día postoperatorio)	-	(insulina sc vs insulina iv) -Glucemia capilar media (3 días): 214 vs 177 mg/dL (p<0,001). -Primer episodio de fibrilación auricular: 27 vs 18% (p<0,001). -Estancia media 10,4 vs 8,0 días (p<0,001). -Mortalidad: 5,3 vs 2,5 % (p=0,001). -OR de mortalidad: 0,43 (IC 95% 0,26-0,7) –tras ajustar por shock cardiogénico, insuficiencia renal, reintervención, urgencia quirúrgica, edad, fracción de eyección, angor inestable, enfermedad arterial periférica o enfermedad CV y antecedentes de fibrilación auricular. (sin relación con el año de cirugía) -OR de mortalidad por cada mg/dL de aumento de glucemia media: 1,018 (p<0,001) –pérdida de significación de la variable “modo de insulinización” en el modelo. (De forma aislada, las glucemias del día de la intervención y las del 1º y 2º días, se asociaron con disminución del OR de muerte (no la del 3º día) -Ratio mortalidad observada/esperada: Insulina sc: 1,14; insulina iv 0,64(p<0,001) –reducción de la mortalidad esperada en 36%. -No relación con la fecha de la intervención -Reducción de mortalidad a expensas de los pacientes con diabetes causada por problemas cardiogénicos. No se define frecuencia de hipoglucemia
Krinsley, 2004 ⁹⁹	Críticos Cirugía y patología médica n= 1600 (800 tratamiento convencional; 800 tratamiento intensivo) Hombres 54,6% (en convencional), 52,9% en intensivo Edad media – años:- convencional 70;	Estudio controlado Un solo centro Cambio de tratamiento secuencial en el tiempo Prospectivo	Tratamiento convencional (2002-2003) Tratamiento intensivo (2003-2004): Glucemia < 140 mg/dL Insulina iv si glucemia >200 mg/dL en dos ocasiones (siempre con infusión continua de glucosa iv) Insulina regular sc si glucemia < 200 mg/dL Glucemia capilar cada 3 horas inicialmente	-	(Convencional vs intensivo) -Glucemia 152,3 vs 130,7 mg/dL (p<0,001) -Glucemia ≥ 200 mg/dL 16,2 vs 7,1% (p<0,001) -Hipoglucemia severa (<40 mg/dL): 0,35 vs 0,34 % (p=0,890) -Hipoglucemia moderada (40-59 mg/dL): 0,54 vs 1,02% (p=0,020). Sin secuelas en ningún caso. -Insuficiencia renal tras el ingreso en UCI: 12 vs 3 casos (p=0,030) -Transfusión de hematíes: 25,2 vs 20,5% -Sin diferencias en el desarrollo de infecciones. -Mortalidad intrahospitalaria: 29,9 vs 14,8% (p=0,002) (APACHE II < 35) -Estancia media en UCI: 1,9 vs 1,6 (p=0,010)

Tabla 1.3.2.-Evidencias tras ensayos clínicos aleatorizados o controlados sobre diferentes pautas de control glucémico (VI)

miocardio. **IMC:** Índice de masa muscular. **IRA:** Insuficiencia renal aguda. **iv:** Intravenoso. **In:** Logaritmo neperiano. **Máx:** Máximo. **Min:** Mínimo. **NE:** Nutrición enteral. **NIHSS:** *National Institutes of Health Stroke Scale*. **NP:** Nutrición parenteral. **ns:** No significativo. **OR:** *Odds ratio*. **PCR:** Proteína C Reactiva. **PNP:** Polineuropatía. **sc:** Subcutáneo. **SOFA:** *Sequential Organ Failure Assessment score*. **TISS:** Sistema de puntuación simplificado de intervención terapéutica (*Therapeutic Intervention Scoring System -28 items*). **UCI:** Unidad de Cuidados Intensivos.

--	--	--	--	--	--

<p>Van den Berghe, 2006⁹¹</p>	<p>Críticos</p> <p>Patología médica (previsión de más de 3 días en UCI; solo soporte nutricional artificial)</p> <p>n= 1200 (767 permanecieron en UCI ≥3 días) TISS más elevado en grupo intensivo.</p> <p>(595 intensivo; 605 convencional)</p> <p>Hombres 60,0% intensivo; 63,1% convencional</p> <p>Edad media – años–: intensivo 63;</p>	<p>EC</p> <p>Un solo centro</p> <p>Aleatorizado</p> <p>Prospectivo</p> <p>Simple ciego</p> <p>Análisis por intención de tratar y en el subgrupo de estancia en UCI ≥3 días</p>	<p>Tratamiento convencional:</p> <p>Glucemia entre 180-200 mg/dL (inicio de infusión con glucemia > 215 mg/dL)</p> <p>Tratamiento intensivo:</p> <p>Glucemia entre 80-110 mg/dL (inicio de infusión con glucemia > 110 mg/dL)</p> <p>Insulina iv en bomba (1U/1 mL)</p> <p>Tras el alta de UCI: glucemia ≤200 mg/dL.</p>	<p>NE o NP</p> <p>(inicio de enteral tras alcanzar estabilidad hemodinámica)</p> <p>(22-30 kcal/kg/día; 0,5-1,6 g de aa/kg/día; 20-40% de Kcal no proteicas en forma de lípidos)</p> <p>(Intensivo vs convencional) – Intención de tratar</p> <p>-1202 vs 1238 kcal/día (p=0,3)</p> <p>-40 vs 42 g de proteína/kg/día (p=0,2)</p> <p>(Intensivo vs convencional) – Subgrupo ≥3 días en UCI</p> <p>-1451 vs 1503 kcal/día (p=0,1)</p> <p>-51 vs 53 g de</p>	<p>(Intensivo vs convencional) –Intención de tratar</p> <p>-Infusión de insulina: 98,0 vs 70,0% (p<0,001)</p> <p>-Media de glucemia matutina 111 vs 153 mg/dL (p<0,001)</p> <p>-Hipoglucemia (<40 mg/dL): 18,7 vs 3,1% (p<0,001). OR crudo de hipoglucemia: 7,5 –IC 95% 4,5-12,5-; p<0,001.</p> <p>Otros factores asociados hipoglucemia: estancia en UCI≥3 días, insuficiencia renal con diálisis e insuficiencia hepática.</p> <p>-Mortalidad en aquellos con hipoglucemia: 46,4 vs 66,7 % (p=0,100)</p> <p>-Mortalidad en UCI: 24,2 vs 26,8% (p=0,31). Mortalidad intrahospitalaria: 37,3 vs 40,0% (p=0,33). HR de muerte 0,94 –IC 95% 0,84-1,06-; p=0,31. Mortalidad 28 días: 29,9 vs 30,0% (p=0,95). Mortalidad 90 días: 35,9 vs 37,7% (p=0,53)</p> <p>-Mortalidad si menos de 3 días en UCI: Chi cuadrado: p=0,05; HR crudo: 1,09 –IC 95% 0,90-1,32; p=0,35; HR ajustado: 1,09 –IC 95% 0,89-1,32; p=0,41.</p> <p>-Mortalidad si estancia prolongada en UCI: 41,5 vs 50,9% (p=0,01)</p> <p>-Incidencia de insuficiencia renal aguda: 5,8 vs 8,9 % (p=0,04).</p> <p>-Retirada más precoz del ventilador: HR 1,21 –IC 95% 1,02-1,44; p=0,03.</p> <p>-Salida más precoz de UCI: HR 1,15 –IC 95% 1,01-1,32; p=0,04.</p> <p>-Salida más precoz del hospital: HR 1,16 –IC 95% 1,00-1,35; p=0,05.</p> <p>-No diferencias en fármacos, incidencia de shock séptico, bacteriemia, duración del tratamiento antibiótico, hiperbilirrubinemia, hiperinflamación, puntuación TISS-28 o reingreso en UCI</p> <p>(Intensivo vs convencional) –Subgrupo ≥3 días en UCI</p> <p>-Infusión de insulina: 99,7 vs 84,8% (p<0,001)</p> <p>-Media de glucemia matutina 108 vs 156 mg/dL (p<0,001)</p> <p>-Hipoglucemia (<40 mg/dL): 25,1 vs 3,9% (p<0,001)</p> <p>-Mortalidad en UCI: 31,3 vs 38,1% (p=0,05)</p> <p>-Mortalidad intrahospitalaria: 52,5 vs 43,0% (p=0,009). HR de muerte 0,84 –IC 95% 0,73-0,97-; p=0,02. Mortalidad 28 días: 34,5 vs 39,1% (p=0,18). Mortalidad 90 días: 42,2 vs 49,1% (p=0,06)</p> <p>-Incidencia de insuficiencia renal aguda: 8,3 vs 12,6 (p=0,05). Pacientes con creatinina >2,5 mg/dL: 32,5 vs 39,4% (p=0,04).</p> <p>-Hiperbilirrubinemia: 47,3 vs 55,2% (p=0,04).</p> <p>-Hiperinflamación: 67,0 vs 74,0% (p=0,03).</p> <p>-Puntuación TISS-28: 388 vs 454 (p=0,02)</p> <p>-Retirada más precoz del ventilador: HR 1,43 –IC 95% 1,16-1,75; p<0,001-.</p> <p>-Salida más precoz de UCI: HR 1,34 –IC 95% 1,12-1,61; p=0,002.</p>
---	--	--	--	--	--

Tabla 1.3.2.-Evidencias tras ensayos clínicos aleatorizados o controlados sobre diferentes pautas de control glucémico (VII)

mia,

*Subestudios. **Δ**: Incremento. **aa**: Aminoácidos. **ACV**: Accidente cerebrovascular. **AUC**: Área bajo la curva. **DM**: Diabetes mellitus. **EC**: Ensayo clínico.**HR**: Hazard ratio. **IAM**: Infarto agudo de miocardio. **IMC**: Índice de masa muscular. **IRA**: Insuficiencia renal aguda. **iv**: Intravenoso. **In**: Logaritmo neperiano. **Máx**: Máximo. **Mín**: Mínimo. **NE**: Nutrición enteral. **NIHSS**: National Institutes of Health Stroke Scale. **NP**: Nutrición parenteral. **ns**: No significativo. **OR**: Odds ratio. **PCR**: Proteína C Reactiva. **PNP**: Polineuropatía. **sc**: Subcutáneo. **SOFA**: Sequential Organ Failure Assessment score. **TISS**: Sistema de puntuación simplificado de intervención terapéutica (Therapeutic Intervention Scoring System -28 items). **UCI**: Unidad de Cuidados Intensivos.

Walters, 2006 ¹⁰⁰ (Estudio piloto)	<p>ACV isquémico agudo</p> <p>n= 25 (glucemia > 144 mg/dL; no diabéticos dependientes de insulina)</p> <p>(12 tratamiento convencional; 13 tratamiento intensivo)</p> <p>Hombres 41,7% en convencional, 38,4% en intensivo</p> <p>Edad media – años-: convencional 76,7; intensivo 73,3</p>	<p>EC</p> <p>Un solo centro</p> <p>Aleatorizado</p> <p>Prospectivo</p> <p>No ciego</p> <p>Análisis por intención de tratar</p>	<p>Tratamiento intensivo:</p> <p>Glucemia entre 90-144 mg/dL (inicio de infusión con glucemia>110 mg/dL)</p> <p>Insulina iv en bomba (suero salino o glucosado)</p> <p>Tratamiento durante 48 horas</p> <p>Tratamiento convencional:</p> <p>-Continuación con hipoglucemiantes orales habituales</p> <p>-Insulina sc si glucemia>270 mg/dL en dos medidas consecutivas.</p> <p>-Infusión de suero glucosado al 5% o suero salino al 0,9% durante 48 h.</p> <p>Seguimiento 1 mes</p>	<p>Dieta estándar del hospital.</p> <p>No se inició NE en ningún caso.</p>	<p>(Intensivo vs convencional)</p> <p>-1 vs 0 muertes</p> <p>-Objetivos alcanzados en una media de 4 horas</p> <p>-Menor AUC de glucemia (p=0,04)</p> <p>-Dosis media de insulina 80,8 UI/48 horas</p> <p>-Mayor infusión de glucosado que de salino</p> <p>-Infusión de cristaloides: 4423 vs 3700 mL (ns)</p> <p>-NIHSS 1 mes: 4,0 vs 6,5 (no comparación)</p> <p>-Sin diferencias en control tensional.</p> <p>-Sin definición previa de hipoglucemia. 1 probable episodio sintomático (glucemia 72 mg/dL) vs 0.</p>
--	---	--	--	--	--

*Subestudios. **Δ**: Incremento. **aa**: Aminoácidos. **ACV**: Accidente cerebrovascular. **AUC**: Área bajo la curva. **DM**: Diabetes mellitus. **EC**: Ensayo clínico. **HR**: Hazard ratio. **IAM**: Infarto agudo de miocardio. **IMC**: Índice de masa muscular. **IRA**: Insuficiencia renal aguda. **iv**: Intravenoso. **In**: Logaritmo neperiano. **Máx**: Máximo. **Mín**: Mínimo. **NE**: Nutrición enteral. **NIHSS**: National Institutes of Health Stroke Scale. **NP**: Nutrición parenteral. **ns**: No significativo. **OR**: Odds ratio. **PCR**: Proteína C Reactiva. **PNP**: Polineuropatía. **sc**: Subcutáneo. **SOFA**: Sequential Organ Failure Assessment score. **TISS**: Sistema de puntuación simplificado de intervención terapéutica (Therapeutic Intervention Scoring System -28 items). **UCI**: Unidad de Cuidados Intensivos.

Tabla 1.3.2.-Evidencias tras ensayos clínicos aleatorizados o controlados sobre diferentes pautas de control glucémico (VIII)

	Población	Diseño	Intervención	Soporte Nutricional	Resultados
Mitchell, 2006 ¹⁰¹	<p>Críticos</p> <p>Patología quirúrgica y médica</p> <p>n= 70</p> <p>(35 tratamiento convencional; 35 tratamiento intensivo)</p> <p>Hombres 57,1% en convencional, 62,9% en intensivo</p> <p>Edad media – años-: convencional 64,6; intensivo 66,2</p>	<p>EC</p> <p>Un solo centro</p> <p>Aleatorizado</p> <p>Prospectivo</p> <p>No ciego</p> <p>Análisis por intención de tratar</p>	<p>Tratamiento intensivo:</p> <p>Glucemia entre 80-110 mg/dL (inicio de infusión con glucemia>110 mg/dL)</p> <p>Insulina iv en bomba (suero salino)</p> <p>Tratamiento convencional:</p> <p>Glucemia entre 180-200 mg/dL (inicio de infusión con glucemia>216 mg/dL)</p>	<p>NE en cuanto fuese posible.</p> <p>Habitualmente sin NP ni infusión de alta cantidad de glucosa.</p> <p>(Intensivo vs convencional)</p> <p>-Mediana NE 720 vs 830 kcal/día (ns)</p> <p>-Mediana de infusión de glucosado: 12,5 vs 1,5 g/día (ns)</p>	<p>(Intensivo vs convencional)</p> <p>-Nº de muestras de glucemia: 16 vs 9 (p<0,001)</p> <p>-Nº de muestras en el rango de normoglucemia: 48,5 vs 79,8% (ns)</p> <p>-Tiempo hasta alcanzar objetivos: 4 vs 11 horas (p<0,001)</p> <p>-Infusión de insulina: 100 vs 49%</p> <p>-Cumplimiento del protocolo (dosis correcta de insulina administrada): 55,5 vs 78,5% (ns)</p> <p>-Dosis mediana de insulina: 2,3 vs 0,0 UI/h (p<0,001); 35,7 vs 0,0 UI/24 h (p<0,001)</p> <p>-Glucemia mediana: 97,2 vs 142,2 mg/dL. Diferencia 45 mg/dL (p<0,001)</p> <p>-Hipoglucemia (<40 mg/dL): 14,3 vs 0% (ns)</p> <p>-Mortalidad en UCI: 20 vs 6 % (ns)</p> <p>-Mortalidad intrahospitalaria: 26 vs 9 % (ns)</p> <p>El objetivo primario de este estudio fue valorar seguridad y efectividad a partir de los datos de glucemia. La mortalidad fue un objetivo secundario</p>

*Subestudios. **Δ**: Incremento. **aa**: Aminoácidos. **ACV**: Accidente cerebrovascular. **AUC**: Área bajo la curva. **DM**: Diabetes mellitus. **EC**: Ensayo clínico. **HR**: Hazard ratio. **IAM**: Infarto agudo de miocardio. **IMC**: Índice de masa muscular. **IRA**: Insuficiencia renal aguda. **iv**: Intravenoso. **In**: Logaritmo neperiano. **Máx**: Máximo. **Mín**: Mínimo. **NE**: Nutrición enteral. **NIHSS**: National Institutes of Health Stroke Scale. **NP**: Nutrición parenteral. **ns**: No significativo. **OR**: Odds ratio. **PCR**: Proteína C Reactiva. **PNP**: Polineuropatía. **sc**: Subcutáneo. **SOFA**: Sequential Organ Failure Assessment score. **TISS**: Sistema de puntuación simplificado de intervención terapéutica (Therapeutic Intervention Scoring System -28 items). **UCI**: Unidad de Cuidados Intensivos.

Tabla 1.3.2.-Evidencias tras ensayos clínicos aleatorizados o controlados sobre diferentes pautas de control glucémico (IX)

	Población	Diseño	Intervención	Soporte Nutricional	Resultados
Gandhi, 2007 ¹⁰²	<p>Cirugía cardíaca (intra- y postoperatorio)</p> <p>(glucemia >100 mg/dL en la cirugía; aquellos con valores inferiores fueron excluidos del análisis)</p> <p>n= 400 (199 intensivo – análisis final 185-; 201 convencional – análisis final 186)</p> <p>Hombres 72,0% intensivo; 66,0% convencional</p> <p>Edad media – años-: intervención 63,0; convencional 63,0</p> <p>Seguimiento durante 30 días</p>	<p>EC</p> <p>Un solo centro</p> <p>Aleatorizado</p> <p>Prospectivo</p> <p>No ciego</p> <p>Análisis por intención de tratar</p>	<p>INTRAOPERATORIO</p> <p>Tratamiento convencional: Glucemia <200 mg/dL (inicio de tratamiento con insulina si glucemia ≥ 200 mg/dL): -200-250 mg/dL: bolos de insulina iv (4 UI) hasta glucemia < 200 mg/dL ->250 mg/dL: infusión iv de insulina hasta glucemia <150 mg/dL</p> <p>Tratamiento intensivo: Glucemia entre 80-100 mg/dL Insulina iv en bomba</p> <p>POSTOPERATORIO Control glucémico similar en ambos grupos (objetivo entre 80-100 mg/dL) x 24 horas</p>	<p>Sin NE ni NP</p> <p>24 horas tras el postoperatorio: solo líquidos claros por vía oral</p>	<p>(Intensivo vs convencional)</p> <p>-Glucemia tras cirugía: 123 vs 148 mg/dL (p<0,001); <glucemia al llegar a UCI: 114 vs 157 mg/dL (p<0,001)</p> <p>-Glucemia media en UCI: 103 vs 104 mg/dl (p=0,72)</p> <p>-Infusión de insulina durante cirugía: 100 vs 15% (sin comparación); cantidad total de insulina infundida: 19 vs 2 UI (p<0,001)</p> <p>-Hiperglucemia (>250 mg/dL) durante cirugía: 0,0 vs 4,0 % (p=0,015); en UCI: 0,0 vs 6,0 % (p=0,001)</p> <p>-Hipoglucemia (< 60 mg/dL) durante cirugía: 1,0 vs 1,0 % (p=1,0); en UCI: 4,0 vs 8,0 % (p=0,192)</p> <p>-Estancia media en hospital: 6 vs 6 días (p=0,66)</p> <p>-Estancia media en UCI: 2 vs 2 días (p=0,37)</p> <p>-OR crudo de evento combinado (muerte, infección esternal, ventilación mecánica prolongada, arritmia, ACV e IRA 30 días tras cirugía): 1,0 –IC 95% 0,8-1,2; p=0,71-</p> <p>-OR ajustado de evento combinado 0,9 –IC 95% 0,6-1,4; p=0,68-</p> <p>-Sin diferencias en los procesos individuales del evento combinado, salvo en la incidencia de ACV –en hospital y hasta 30 días tras cirugía-: OR 8,0 –IC 95% 1,0-63,7; p=0,020-</p> <p>Los autores también refieren un aumento en la posibilidad de muerte en grupo intensivo, pero con nivel de significación p=0,05</p> <p>Lo mismo se observó cuando se analizaron de forma independiente los sujetos con diabetes.</p>

*Subestudios. **Δ**: Incremento. **aa**: Aminoácidos. **ACV**: Accidente cerebrovascular. **AUC**: Área bajo la curva. **DM**: Diabetes mellitus. **EC**: Ensayo clínico. **HR**: Hazard ratio. **IAM**: Infarto agudo de miocardio. **IMC**: Índice de masa muscular. **IRA**: Insuficiencia renal aguda. **iv**: Intravenoso. **In**: Logaritmo neperiano. **Máx**: Máximo. **Mín**: Mínimo. **NE**: Nutrición enteral. **NIHSS**: National Institutes of Health Stroke Scale. **NP**: Nutrición parenteral. **ns**: No significativo. **OR**: Odds ratio. **PCR**: Proteína C Reactiva. **PNP**: Polineuropatía. **sc**: Subcutáneo. **SOFA**: Sequential Organ Failure Assessment score. **TISS**: Sistema de puntuación simplificado de intervención terapéutica (Therapeutic Intervention Scoring System -28 items). **UCI**: Unidad de Cuidados Intensivos.

Nutrición Parenteral: Consecuencias Clínicas y Metabólicas en Relación con Control Glucémico y Emulsión Lipídica Utilizada. Autor: MP Matía Martín.

Tabla 1.3.2.-Evidencias tras ensayos clínicos aleatorizados o controlados sobre diferentes pautas de control glucémico (X)

	Población	Diseño	Intervención	Soporte nutricional	Resultados
Benito, 2007 (Estudio INSUCOR ¹⁰³)	<p>IAM</p> <p>No diabéticos (glucemia ≥ 140 mg/dL al ingreso o ≥ 126 mg/dL tras 6 horas de ayuno)</p> <p>n= 28</p> <p>(13 intensivo; 15 convencional)</p> <p>Hombres 76,9% intervención; 66,7% convencional</p> <p>Edad media – años-: intervención 62,0; convencional 66,9</p>	<p>EC</p> <p>Un solo centro</p> <p>Aleatorizado</p> <p>Prospectivo</p> <p>No ciego</p> <p>Análisis por intención de tratar</p>	<p>Tratamiento convencional:</p> <p>Insulina sc si glucemia ≥ 160 mg/dL</p> <p>Tratamiento intensivo:</p> <p>Glucemia entre 80-110 mg/dL</p> <p>Insulina iv en bomba</p> <p>Durante 48 horas</p>	-	<p>(Intensivo vs convencional)</p> <ul style="list-style-type: none"> -La glucemia fue más baja durante las primeras 48 horas ($p<0,05$) -Descenso de glucemia respecto a basal solo significativo en control intensivo ($p<0,01$) -Dosis de insulina 35,1 vs 9,9 UI/día y 61,7 vs 13,3 UI/día los días 1 y 2 respectivamente ($p<0,05$) -PCR ultrasensible: 20,3 vs 44,3 $\mu\text{g/ml}$ ($p=0,04$) -Hipoglucemia (≤ 60 mg/dl): 23,1 vs 0,0% ($p<0,001$)-no severa - Sin muertes (en los dos grupos)

*Subestudios. **Δ** : Incremento. **aa**: Aminoácidos. **ACV**: Accidente cerebrovascular. **AUC**: Área bajo la curva. **DM**: Diabetes mellitus. **EC**: Ensayo clínico. **HR**: Hazard ratio. **IAM**: Infarto agudo de miocardio. **IMC**: Índice de masa muscular. **IRA**: Insuficiencia renal aguda. **iv**: Intravenoso. **ln**: Logaritmo neperiano. **Máx**: Máximo. **Mín**: Mínimo. **NE**: Nutrición enteral. **NIHSS**: National Institutes of Health Stroke Scale. **NP**: Nutrición parenteral. **ns**: No significativo. **OR**: Odds ratio. **PCR**: Proteína C Reactiva. **PNP**: Polineuropatía. **sc**: Subcutáneo. **SOFA**: Sequential Organ Failure Assessment score. **TISS**: Sistema de puntuación simplificado de intervención terapéutica (Therapeutic Intervention Scoring System -28 items). **UCI**: Unidad de Cuidados Intensivos.

Tabla 1.3.2.-Evidencias tras ensayos clínicos aleatorizados o controlados sobre diferentes pautas de control glucémico (XI)

	Población	Diseño	Intervención	Soporte nutricional	Resultados
Treggiari, 2008 ¹⁰⁴	<p>Críticos</p> <p>(Patología médica y quirúrgica)</p> <p>n= 10456</p> <p>(2366 periodo I; 3322 periodo II; 4768 periodo III)</p> <p>Hombres 62,0% periodo I; 62,4% periodo II; 63,9% periodo III</p> <p>Edad media – años-: periodo I 51,1; periodo II 51,6; periodo III 51,6</p>	<p>Estudio controlado</p> <p>Un solo centro</p> <p>No aleatorizado</p> <p>Retrospectivo</p> <p>No ciego</p>	<p>Periodo I –sin protocolo previo-:</p> <p>Glucemia 120-180 mg/dL (insulina iv o sc)</p> <p>Periodo II:</p> <p>Glucemia 80-130 mg/dL</p> <p>Periodo III:</p> <p>Glucemia 80-110 mg/dL</p> <p>(infusión continua y bolos correctores de insulina iv en periodos I y II)</p>	<p>NP tras 3-5 días en UCI</p>	<p>(Periodo II vs periodo I)</p> <ul style="list-style-type: none"> -Glucemia media matutina: 138,7 vs 144,0 mg/dL (p<0,01) -Glucemia media diaria: 142,0 vs 146,6 mg/dL (p<0,01) -Glucemia media a pie de cama: 148,0 vs 167,4 mg/dL (p<0,01) -Infusión de insulina iv: 24,6 vs 8,7 % (p<0,01) -Insulina sc: 13,9 vs 14,2 % (ns) -Tratamiento con insulina: 35,1 vs 21,7 % (p<0,01) -Dosis de insulina: 55,7 vs 72,4 UI/24 h (p<0,01) -Hipoglucemia moderada (< 65 mg/dL): 10,6 vs 4,9 % (p<0,01) -Hipoglucemia severa (< 40 mg/dL): 1,60 vs 1,01 % (p<0,01) –la mortalidad fue mayor en sujetos con hipoglucemia. -Hiperglucemia (>200 mg/dL): 11,1 vs 14,1 % (p<0,001) -OR ajustado de mortalidad en UCI 1,20 (IC 95% 0,98-1,47; p=0,071) -OR ajustado de mortalidad en hospital 1,20 (IC 95% 0,98-1,47; p=0,248) <p>≤ 3 días en UCI</p> <ul style="list-style-type: none"> -OR ajustado de mortalidad en UCI 1,21 (IC 95% 0,84-1,74; p=0,317) -OR ajustado de mortalidad en hospital 1,17 (IC 95% 0,87-1,57; p=0,288) <p>> 3 días en UCI</p> <ul style="list-style-type: none"> -OR ajustado de mortalidad en UCI 1,21 (IC 95% 0,95-1,44; p=0,125) -OR ajustado de mortalidad en hospital 1,08 (IC 95% 0,87-1,33; p=0,501) -ΔInSOFA: 0,028 –IC 95% -0,004, 0,06; p=0,082-

*Subestudios. **Δ**: Incremento. **aa**: Aminoácidos. **ACV**: Accidente cerebrovascular. **AUC**: Área bajo la curva. **DM**: Diabetes mellitus. **EC**: Ensayo clínico. **HR**: Hazard ratio. **IAM**: Infarto agudo de miocardio. **IMC**: Índice de masa muscular. **IRA**: Insuficiencia renal aguda. **iv**: Intravenoso. **ln**: Logaritmo neperiano. **Máx**: Máximo. **Mín**: Mínimo. **NE**: Nutrición enteral. **NIHSS**: National Institutes of Health Stroke Scale. **NP**: Nutrición parenteral. **ns**: No significativo. **OR**: Odds ratio. **PCR**: Proteína C Reactiva. **PNP**: Polineuropatía. **sc**: Subcutáneo. **SOFA**: Sequential Organ Failure Assessment score. **TISS**: Sistema de puntuación simplificado de intervención terapéutica (Therapeutic Intervention Scoring System -28 items). **UCI**: Unidad de Cuidados Intensivos.

Tabla 1.3.2.-Evidencias tras ensayos clínicos aleatorizados o controlados sobre diferentes pautas de control glucémico (XII)

	Población	Diseño	Intervención	Soporte nutricional	Resultados
Treggiari, 2008 (cont)	Críticos (Patología médica y quirúrgica) n= 10456 (2366 periodo I; 3322 periodo II; 4768 periodo III) Hombres 62,0% periodo I; 62,4% periodo II; 63,9% periodo III Edad media – años-: periodo I 51,1; periodo II 51,6; periodo III 51,6	Estudio controlado Un solo centro No aleatorizado Retrospectivo No ciego	Periodo I –sin protocolo previo-: Glucemia 120-180 mg/dL (insulina iv o sc) Periodo II: Glucemia 80-130 mg/dL Periodo III: Glucemia 80-110 mg/dL (infusión continua y bolos correctores de insulina iv en periodos I y II)	NP tras 3-5 días en UCI	(Periodo III vs periodo I) -Glucemia media matutina: 129,3 vs 144,0 mg/dL (p<0,01) -Glucemia media diaria: 132,6 vs 146,6 mg/dL (p<0,01) - Glucemia media a pie de cama: 131,6 vs 167,4 mg/dL (p<0,01) -Infusión de insulina iv: 42,5 vs 8,7 % (p<0,01) -Insulina sc: 8,7 vs 14,2 % (ns) -Tratamiento con insulina: 47,5 vs 21,7 % (p<0,01) -Dosis de insulina: 47,5 vs 72,4 UI(24 h (p<0,01) -Hipoglucemia moderada (< 65 mg/dL): 17,0 vs 4,9 % (p<0,01) -Hipoglucemia severa (< 40 mg/dL): 2,15 vs 1,01 % (p<0,01) –la mortalidad fue mayor en sujetos con hipoglucemia. -Hiperglucemia (>200 mg/dL): 7,26 vs 14,1 % (p<0,001) -OR ajustado de mortalidad en UCI 1,26 (IC 95% 1,04-1,53; p=0,019). Este aumento de mortalidad se observó en los pacientes traumatológicos, pero no en aquellos con patología médica (análisis de subgrupos) -OR ajustado de mortalidad en hospital 1,15 (IC 95% 0,98-1,35; p=0,088) ≤ 3 días en UCI -OR ajustado de mortalidad en UCI 1,65 (IC 95% 1,16-2,33; p=0,005) -OR ajustado de mortalidad en hospital 1,47 (IC 95% 1,11-1,93; p=0,007) > 3 días en UCI -OR ajustado de mortalidad en UCI 1,14 (IC 95% 0,90-1,44; p=0,268) -OR ajustado de mortalidad en hospital 1,01 (IC 95% 0,83-1,24; p=0,918) -ΔlnSOFA: 0,043 –IC 95% 0,013, 0,073; p=0,005-

*Subestudios. **Δ**: Incremento. **aa**: Aminoácidos. **ACV**: Accidente cerebrovascular. **AUC**: Área bajo la curva. **DM**: Diabetes mellitus. **EC**: Ensayo clínico. **HR**: Hazard ratio. **IAM**: Infarto agudo de miocardio. **IMC**: Índice de masa muscular. **IRA**: Insuficiencia renal aguda. **iv**: Intravenoso. **In**: Logaritmo neperiano. **Máx**: Máximo. **Mín**: Mínimo. **NE**: Nutrición enteral. **NIHSS**: National Institutes of Health Stroke Scale. **NP**: Nutrición parenteral. **ns**: No significativo. **OR**: Odds ratio. **PCR**: Proteína C Reactiva. **PNP**: Polineuropatía. **sc**: Subcutáneo. **SOFA**: Sequential Organ Failure Assessment score. **TISS**: Sistema de puntuación simplificado de intervención terapéutica (Therapeutic Intervention Scoring System -28 items). **UCI**: Unidad de Cuidados Intensivos.

Tabla 1.3.2.-Evidencias tras ensayos clínicos aleatorizados o controlados sobre diferentes pautas de control glucémico (XIII)

	Población	Diseño	Intervención	Soporte nutricional	Resultados
Brunkhorst, 2008 (Estudio VISEP) ¹⁰⁵	Críticos Sepsis severa o shock séptico n= 488 (290 tratamiento convencional; 247 tratamiento intensivo) Hombres 59,0% en convencional, 61,1% en intensivo Edad media – años-: convencional 65,2; intensivo 64,0	EC Multicéntrico Aleatorizado Prospectivo No ciego Análisis por intención de tratar Interrupción precoz tras análisis interno por alto porcentaje de hipoglucemias en tratamiento intensivo	Tratamiento convencional: Glucemia entre 180-200 mg/dL (inicio de infusión con glucemia>200 mg/dL) Tratamiento intensivo: Glucemia entre 80-110 mg/dL (inicio de infusión con glucemia>110 mg/dL) Insulina iv en bomba (1U/1 mL – en suero salino-) Tratamiento durante 21 días	NE o NP	(Intensivo vs convencional) -Tratamiento con insulina: 98,4 vs 74,1% (p<0,001) -Glucemia matutina: 112 vs 151 mg/dL (p<0,001) -Dosis de insulina: 32 vs 5 UI/día (p<0,001) -Mortalidad 28 días: 24,7 vs 26,0% (p=0,74). HR de muerte: 0,95 (IC 95% 0,79-1,28; p=0,72) -Mortalidad 90 días: 39,7 vs 35,4% (p=0,31) -Hipoglucemia ≤40 mg/dL: 12,1 vs 2,1% (p<0,001). HR de muerte asociado a hipoglucemia: 3,31 (IC 95% 2,23-4,90; p= p<0,001). -Hipoglucemia con riesgo vital: 5,3 vs 2,1% (p=0,05). -Necesidad de transfusión: 77,3 vs 67,9 % (p=0,02) -Estancia media en UCI: 16 vs 14 días (p=0,06) -No diferencias en puntuación SOFA, IRA, necesidad de diálisis, tratamiento con vasopresores y días libres de ventilador.

*Subestudios. **Δ**: Incremento. **aa**: Aminoácidos. **ACV**: Accidente cerebrovascular. **AUC**: Área bajo la curva. **DM**: Diabetes mellitus. **EC**: Ensayo clínico. **HR**: Hazard ratio. **IAM**: Infarto agudo de miocardio. **IMC**: Índice de masa muscular. **IRA**: Insuficiencia renal aguda. **iv**: Intravenoso. **In**: Logaritmo neperiano. **Máx**: Máximo. **Mín**: Mínimo. **NE**: Nutrición enteral. **NIHSS**: National Institutes of Health Stroke Scale. **NP**: Nutrición parenteral. **ns**: No significativo. **OR**: Odds ratio. **PCR**: Proteína C Reactiva. **PNP**: Polineuropatía. **sc**: Subcutáneo. **SOFA**: Sequential Organ Failure Assessment score. **TISS**: Sistema de puntuación simplificado de intervención terapéutica (Therapeutic Intervention Scoring System -28 items). **UCI**: Unidad de Cuidados Intensivos.

Tabla 1.3.2.-Evidencias tras ensayos clínicos aleatorizados o controlados sobre diferentes pautas de control glucémico (XIV)

	Población	Diseño	Intervención	Soporte nutricional	Resultados
De La Rosa, 2008 ¹⁰⁶	<p>Críticos</p> <p>Cirugía (no cardiovascular), trauma y patología médica</p> <p>n= 504</p> <p>(250 tratamiento convencional; 254 tratamiento intensivo)</p> <p>Hombres 62% (en convencional), 58% en intensivo</p> <p>Edad media – años-: convencional 47,4; intensivo 45,9</p>	<p>EC</p> <p>Un solo centro</p> <p>Aleatorizado</p> <p>Prospectivo</p> <p>No ciego</p> <p>Análisis por intención de tratar</p>	<p>Tratamiento convencional:</p> <p>Glucemia entre 180-200 mg/dL (inicio de infusión con glucemia>215 mg/dL)</p> <p>Tratamiento intensivo:</p> <p>Glucemia entre 80-110 mg/dL (inicio de infusión con glucemia>110 mg/dL)</p> <p>Insulina iv en bomba (1U/1 mL – en suero salino-)</p>	<p>NE o NP o infusión de glucosado al 10% (5g/hora) en todos los casos.</p>	<p>(Intensivo vs convencional)</p> <p>-Tiempo en alcanzar los objetivos: 6,3 vs 6,1 horas (p=0,332)</p> <p>-Aporte: 23,1 vs 25,5 kcal/kg/día –diferencia media 2,4 (IC 95% -0,02; 4,9)</p> <p>-Tratamiento con insulina 97 vs 47% (p<0,001)</p> <p>-Insulina 52,4 vs 12,5 UI/día (p<0,001)</p> <p>-Control de glucemia capilar 13,0 vs 5,9 lecturas/día (p<0,001)</p> <p>-Glucemia media 117 vs 148 mg/dL (p<0,001)</p> <p>-Glucemia dentro de rango 39,4 vs 17,2%</p> <p>-Hipoglucemia (< 40 mg/dL): 8,3 vs 0,8 % (p<0,001)</p> <p>-Hipoglucemia (< 60 mg/dL): 66 vs 10 % (no análisis estadístico)</p> <p>-Variación glucémica superior en el grupo intensivo (valor máximo diario-valor mínimo diario): 80,0 vs 50,0 mg/dL (no análisis estadístico)</p> <p>-No diferencias en estancia media en UCI, duración de la ventilación mecánica, incidencia de infecciones, desarrollo de insuficiencia renal, necesidad de hemodiálisis o en el número de transfusiones.</p> <p>-No diferencias en mortalidad en UCI (33,1 vs 31,2; RR 1,06 –IC 95% 0,82-1,37), en el hospital (40,0 vs 38,4; RR 1,05 –IC 95% 0,84-1,30) o en los 28 días posteriores al ingreso en UCI (36,6 vs 32,4; RR 1,10 –IC 95% 0,85-1,42)</p> <p>Se reconoce falta de poder estadístico</p>

*Subestudios. Δ : Incremento. aa: Aminoácidos. ACV: Accidente cerebrovascular. AUC: Área bajo la curva. DM: Diabetes mellitus. EC: Ensayo clínico. HR: Hazard ratio. IAM: Infarto agudo de miocardio. IMC: Índice de masa muscular. IRA: Insuficiencia renal aguda. iv: Intravenoso. In: Logaritmo neperiano. Máx: Máximo. Mín: Mínimo. NE: Nutrición enteral. NIHSS: National Institutes of Health Stroke Scale. NP: Nutrición parenteral. ns: No significativo. OR: Odds ratio. PCR: Proteína C Reactiva. PNP: Polineuropatía. sc: Subcutáneo. SOFA: Sequential Organ Failure Assessment score. TISS: Sistema de puntuación simplificado de intervención terapéutica (Therapeutic Intervention Scoring System -28 items). UCI: Unidad de Cuidados Intensivos.

Tabla 1.3.2.-Evidencias tras ensayos clínicos aleatorizados o controlados sobre diferentes pautas de control glucémico (XV)

	Población	Diseño	Intervención	Soporte nutricional	Resultados
Arabi, 2008 ¹⁰⁷	<p>Críticos</p> <p>Cirugía y patología médica (glucemia al ingreso >110 mg/dL en las 24 primeras horas tras el ingreso)</p> <p>n= 523</p> <p>(257 tratamiento convencional; 266 tratamiento intensivo)</p> <p>Hombres 74,3% (en convencional), 75,2% en intensivo</p> <p>Edad media – años:- convencional 54,3; intensivo 50,6</p>	<p>EC</p> <p>Un solo centro</p> <p>Aleatorizado</p> <p>Prospectivo</p> <p>No ciego</p> <p>Análisis por intención de tratar</p>	<p>Tratamiento convencional:</p> <p>Glucemia entre 180-200 mg/dL</p> <p>Tratamiento intensivo:</p> <p>Glucemia entre 80-110 mg/dL</p> <p>Insulina iv en bomba (1U/1 mL – en suero salino-)</p>	<p>Ruta de elección: NE. NP según protocolo.</p> <p>-Kcal: Harris Benedict ajustado por factor de estrés -0,8-1,5 g de proteínas/kg/día</p>	<p>(Intensivo vs convencional)</p> <p>-Insulina/día: 71,2 vs 31,4 UI (p<0,0001)</p> <p>-Glucemia media: 115 vs 171 mg/dL (p<0,0001)</p> <p>-Nutrición: 916 vs 830 kcal/día (p=0,05) –no diferencias en el aporte de proteínas 29,5 vs 27,6 kcal/día-</p> <p>-No diferencias en mortalidad en UCI 13,5 vs 17,1% (p=0,300)</p> <p>-Tras ajustar por variables basales: HR de mortalidad – UCI-: 1,09 (IC 95% 0,70-1,72; p=0,700)</p> <p>-Estratificando IMC ≤26,2 kg/m²): HR de mortalidad– UCI-: 0,50 (IC 95% 0,25-0,99; p=0,05).</p> <p>-Estratificando APACHE II ≤22): HR de mortalidad– UCI-: 0,22 (IC 95% 0,07-0,71; p=0,01).</p> <p>-Estratificando Escala de Glasgow ≤9): HR de mortalidad– UCI-: 1,92 (IC 95% 1,04-3,55; p=0,04).</p> <p>-Hipoglucemia (< 40 mg/dL): 28,6 vs 3,1% (p<0,0001)</p> <p>-Tasa de hipoglucemia: 6,8 vs 0,4/100 días de tratamiento (p<0,0001)</p> <p>-Mortalidad – UCI-en pacientes con hipoglucemia: 25,0 vs 12,5% (p no especificada)</p> <p>-No diferencias en causa de muerte, mortalidad intrahospitalaria, estancia media en UCI o en el hospital, duración de la ventilación mecánica, número de transfusiones, necesidad de depuración renal ni infecciones nosocomiales.</p> <p>-Tendencia a menos episodios de sepsis severa o shock séptico: 20,7 vs 27,2 (p=0,08)</p> <p>Mayor mortalidad – UCI-en pacientes con hipoglucemia: 25,0 vs 12,5% (p=0,02)</p>

*Subestudios. **Δ**: Incremento. **aa**: Aminoácidos. **ACV**: Accidente cerebrovascular. **AUC**: Área bajo la curva. **DM**: Diabetes mellitus. **EC**: Ensayo clínico. **HR**: Hazard ratio. **IAM**: Infarto agudo de miocardio. **IMC**: Índice de masa muscular. **IRA**: Insuficiencia renal aguda. **iv**: Intravenoso. **In**: Logaritmo neperiano. **Máx**: Máximo. **Mín**: Mínimo. **NE**: Nutrición enteral. **NIHSS**: National Institutes of Health Stroke Scale. **NP**: Nutrición parenteral. **ns**: No significativo. **OR**: Odds ratio. **PCR**: Proteína C Reactiva. **PNP**: Polineuropatía. **sc**: Subcutáneo. **SOFA**: Sequential Organ Failure Assessment score. **TISS**: Sistema de puntuación simplificado de intervención terapéutica (Therapeutic Intervention Scoring System -28 items). **UCI**: Unidad de Cuidados Intensivos.

Tabla 1.3.2.-Evidencias tras ensayos clínicos aleatorizados o controlados sobre diferentes pautas de control glucémico (XVI)

	Población	Diseño	Intervención	Soporte nutricional	Resultados
Preiser, 2009 (Estudio Glucontrol) ¹⁰⁸	Críticos Cirugía y patología médica n= 1101 (551 grupo 1; 550 grupo 2) Hombres 61,4 en grupo 1; 64,4% en grupo 2 Edad media – años-: grupo 1: 64,5; grupo 2: 64,8	EC Multicéntrico Aleatorizado Prospectivo Cegamiento en registro de eventos y en análisis estadístico Análisis por intención de tratar Interrupción precoz tras análisis interno (primeras 100 muertes). Alto porcentaje de medidas fuera de rango predefinido (desviación de protocolo)	Grupo 1: Glucemia 140-180 mg/dL Grupo 2: Glucemia 80-110 mg/dL Insulina iv en bomba (en suero salino) hasta alimentación oral (insulina sc) Fin del protocolo al salir de UCI.	NE o NP (Grupo 1 vs Grupo 2) NE: 482 vs 488 kcal/día (p=0,884) NP: 255 vs 275 kcal/día (p=0,556) Infusión de glucosa iv: 71,8 vs 73,7 g/día (p=0,701)	(Grupo 1 vs Grupo 2) -Glucemia 144 vs 117 mg/dL (p<0,0001) -Máx-Mín todas las glucemias medidas: 20-598 vs 20-553 mg/dL; media de las glucemias por paciente: 74-263 vs 74-239 mg/dL; DE: 34,2 vs 36 mg/dL (p=0,071) -Mediana (RI) tiempo de inicio infusión de insulina: 0 (0-10) vs 0 (0-12) horas (p=0,312) -Mediana (RI) días con insulina: 2 (0-5) vs 5 (2-9) días (p<0,0001) -Mediana (RI) dosis infusión de insulina: 0,32 (0,0-1,27) vs 1,30 (0,65-2,30) UI/h (p<0,0001). -No diferencias en mortalidad (28 días, UCI) –tras estratificar por estancia media en UCI y por control glucémico- -No diferencia en estancia media (UCI y hospital) -No diferencia en SOFA, tiempo con fiebre y antibióticos, -Hipoglucemia (< 40 mg/dL): 2,7 vs 8,7% (p<0,0001). Hipoglucemia asociada al riesgo de muerte: OR ajustado 1,91 (IC 95%: 1,07-3,42; p<0,01) Hipoglucemia asociada a mayor puntuación SOFA (días con hipoglucemia vs días sin hipoglucemia: 7,3 vs 6,1 (<0,01). Se reconoce falta de poder estadístico (potencia 32% para detectar diferencias en mortalidad)

*Subestudios. Δ : Incremento. aa: Aminoácidos. ACV: Accidente cerebrovascular. AUC: Área bajo la curva. DM: Diabetes mellitus. EC: Ensayo clínico. HR: Hazard ratio. IAM: Infarto agudo de miocardio. IMC: Índice de masa muscular. IRA: Insuficiencia renal aguda. iv: Intravenoso. In: Logaritmo neperiano. Máx: Máximo. Mín: Mínimo. NE: Nutrición enteral. NIHSS: National Institutes of Health Stroke Scale. NP: Nutrición parenteral. ns: No significativo. OR: Odds ratio. PCR: Proteína C Reactiva. PNP: Polineuropatía. sc: Subcutáneo. SOFA: Sequential Organ Failure Assessment score. TISS: Sistema de puntuación simplificado de intervención terapéutica (Therapeutic Intervention Scoring System -28 items). UCI: Unidad de Cuidados Intensivos.

Tabla 1.3.2.-Evidencias tras ensayos clínicos aleatorizados o controlados sobre diferentes pautas de control glucémico (XVII)

	Población	Diseño	Intervención	Soporte nutricional	Resultados
NICE-SUGAR, 2009 ⁹³	<p>Críticos</p> <p>Cirugía y patología médica</p> <p>n= 6030</p> <p>(3016 tratamiento convencional; 3014 tratamiento intensivo)</p> <p>Hombres 64,2 en convencional; 62,6% en intensivo</p> <p>Edad media – años–: convencional 59,9; intensivo 60,4</p>	<p>EC</p> <p>Multicéntrico</p> <p>Aleatorizado</p> <p>Prospectivo</p> <p>No ciego</p> <p>Análisis por intención de tratar</p>	<p>Tratamiento convencional:</p> <p>Glucemia ≤ 180 mg/dL (inicio de infusión con glucemia >180 mg/dL; fin de infusión con glucemia < 144 mg/dL)</p> <p>Tratamiento intensivo:</p> <p>Glucemia entre 81-108 mg/dL</p> <p>(inicio de infusión con glucemia >108 mg/dL -2-4 UI/hora)</p> <p>Insulina iv en bomba (1U/1 mL –en suero salino-)</p> <p>Fin del protocolo al comenzar con dieta oral.</p> <p>Tratamiento durante 90 días</p>	<p>NE o NP</p> <p>Infusión de glucosa según necesidad</p> <p><i>Sin diferencias en la administración de Kcal no proteicas: 891 vs 872 kcal/día (p=0,14) -624 y 623 kcal/día por vía enteral-</i></p>	<p>(Intensivo vs convencional)</p> <p>-Interrupción del estudio: 10,0 vs 7,4%</p> <p>-Tratamiento con insulina: 97,2 vs 69,0% (p<0,001)</p> <p>-Dosis de insulina: 50,2 vs 16,9 UI/día (p<0,001)</p> <p>-Media ponderada de glucemia: 115 vs 144 mg/dL (p<0,001)</p> <p>-Mortalidad 90 días: 27,5 vs 24,9% (OR cruda 1,14 –IC 95% 1,02-1,28-, p=0,02; OR ajustada 1,14 –IC 95% 1,01-1,29-, p=0,04; HR 1,11 –IC 95% 1,01-1,23-, p=0,03). No interacción por presencia previa de DM, puntuación APACHE II, situación quirúrgica o médica o diagnóstico de sepsis severa.</p> <p>-Causas de muerte similares, salvo las debidas a problemas cardiovasculares: 41,6 vs 35,8% (p=0,02)</p> <p>-Prescripción de corticoides (sobre todo por shock séptico): 34,6 vs 31,7% (p=0,02)</p> <p>-No diferencias en la incidencia de shock séptico</p> <p>-No diferencias en estancia media en UCI o en el hospital, incidencia de algún fallo orgánico, días con ventilación mecánica o con depuración renal, en el número de cultivos positivos o en el de transfusiones de hematíes.</p> <p>-Hipoglucemia (≤ 40 mg/dL): 6,8 vs 0,5% (OR 14,7 –IC 95% 9,0-25,9-, p<0,001)</p>

*Subestudios. Δ : Incremento. aa: Aminoácidos. ACV: Accidente cerebrovascular. AUC: Área bajo la curva. DM: Diabetes mellitus. EC: Ensayo clínico. HR: Hazard ratio. IAM: Infarto agudo de miocardio. IMC: Índice de masa muscular. IRA: Insuficiencia renal aguda. iv: Intravenoso. In: Logaritmo neperiano. Máx: Máximo. Mín: Mínimo. NE: Nutrición enteral. NIHSS: National Institutes of Health Stroke Scale. NP: Nutrición parenteral. ns: No significativo. OR: Odds ratio. PCR: Proteína C Reactiva. PNP: Polineuropatía. sc: Subcutáneo. SOFA: Sequential Organ Failure Assessment score. TISS: Sistema de puntuación simplificado de intervención terapéutica (Therapeutic Intervention Scoring System -28 items). UCI: Unidad de Cuidados Intensivos.

Tabla 1.3.2.-Evidencias tras ensayos clínicos aleatorizados o controlados sobre diferentes pautas de control glucémico (XVIII)

	Población	Diseño	Intervención	Soporte nutricional	Resultados
Okabayashi, 2014 ¹⁰⁹	<p>Críticos</p> <p>Postcirugía hepatobiliar o pancreática</p> <p>n= 447</p> <p>(225 intermedio; 222 intensivo)</p> <p>Hombres 67,1% en intermedio, 64,0% en intensivo</p> <p>Edad media – años:- intermedio 66,4; intensivo 66,7.</p> <p>Normopeso</p> <p>Buen control medio en pacientes con DM.</p>	<p>EC</p> <p>Aleatorizado</p> <p>Prospectivo</p> <p>No ciego</p>	<p>Control intermedio:</p> <p>Glucemia entre 140-180 mg/dL</p> <p>Control intensivo:</p> <p>Glucemia entre 80-110 mg/dL</p> <p>-18 h tras cirugía: Sistema de control glucémico de “asa cerrada”: medida de glucemia periférica: 2 mL/h e infusión de insulina o glucosa iv adaptada.</p> <p>->18 h tras cirugía: inyección de insulina sc cada 2 horas (objetivo: 150-200 mg/dL)</p>	<p>-100% con NP total</p> <p>(Fórmula de Harris-Benedict, lípidos al 20%, glucosa al 25% < 5 mg/kg/min; 1479±207 kcal en intermedio y 1465±216 kcal en intensivo)</p> <p>-NE complementaria tras equilibrio hemodinámico</p>	<p>(Intermedio vs intensivo)</p> <p>-Hipoglucemia (< 80 mg/dL): 0% en ambos grupos.</p> <p>-% de glucemia capilar media en rango: 96,8% vs 85,8%</p> <p>-Media de insulina utilizada: 77 vs 101 UI (p=0,015).</p> <p>-No diferencias en mortalidad (5 fallecieron en control intermedio)</p> <p>-Infección del lugar quirúrgico: 9,8 vs 4,1 % (p=0,028).</p> <p>-Fístula pancreática tras pancreatectomía: 26,5 vs 12,3% (p=0,040).</p> <p>-Estancia media: 23,0 vs 18,2 días (p=0,017).</p> <p>-Factores predictores de infección quirúrgica:</p> <p>-Edad >65 años (p=0,039)</p> <p>-Existencia de DM (p=0,036)</p> <p>-Desarrollo de fístula pancreática (p=0,047)</p>

*Subestudios. Δ : Incremento. **aa**: Aminoácidos. **ACV**: Accidente cerebrovascular. **AUC**: Área bajo la curva. **DM**: Diabetes mellitus. **EC**: Ensayo clínico. **HR**: Hazard ratio. **IAM**: Infarto agudo de miocardio. **IMC**: Índice de masa muscular. **IRA**: Insuficiencia renal aguda. **iv**: Intravenoso. **In**: Logaritmo neperiano. **Máx**: Máximo. **Mín**: Mínimo. **NE**: Nutrición enteral. **NIHSS**: National Institutes of Health Stroke Scale. **NP**: Nutrición parenteral. **ns**: No significativo. **OR**: Odds ratio. **PCR**: Proteína C Reactiva. **PNP**: Polineuropatía. **sc**: Subcutáneo. **SOFA**: Sequential Organ Failure Assessment score. **TISS**: Sistema de puntuación simplificado de intervención terapéutica (Therapeutic Intervention Scoring System -28 items). **UCI**: Unidad de Cuidados Intensivos.

Otro de los metanálisis introduce el matiz de que probablemente las diferencias observadas entre los primeros estudios en UCI⁹¹ (Van den Berghe, 2001 y 2006) y los posteriores se deben al tratamiento nutricional instaurado (mayor aporte de glucosa iv). Cuando se eliminan los dos estudios referidos, un control glucémico intensivo se asocia a mayor mortalidad y a un riesgo más alto de hipoglucemia¹¹⁰.

Mientras dichas evidencias apoyan un control glucémico moderado en pacientes críticos, sobre todo si no cuentan con un soporte nutricional intensivo, no existen datos determinantes para fijar objetivos basados en ensayos clínicos en pacientes hospitalizados fuera de UCI. Una revisión sistemática con metanálisis (9 ensayos randomizados y 10 estudios observacionales; 35425 enfermos no críticos) concluye que un control intensivo de glucemia (glucemia basal entre 100-180 mg/dl) no se asocia con una reducción de la mortalidad, la aparición de infarto miocárdico o de accidente cerebrovascular, pero sí con una disminución del riesgo de infección (RR 0,41, IC 95% 0,21 to 0,77). El desarrollo de hipoglucemia fue más habitual cuando se alcanzó el control glucémico preestablecido en el grupo de intervención. Sin embargo, la calidad de dicha evidencia fue muy pobre¹¹¹.

1.3.3.-Estrategias de control glucémico y de tratamiento insulínico

En el entorno más estudiado –UCI–, un manejo glucémico efectivo se apoya en la medida válida de la glucemia, en el protocolo de tratamiento insulínico utilizado y en el plan nutricional instaurado¹¹².

En la mayor parte de los estudios que evalúan los beneficios de un control glucémico estricto, y en la práctica clínica, es el personal de enfermería el encargado de realizar la monitorización de la glucemia (capilar, venosa o arterial) y de aplicar el protocolo de insulinización pautado.

Se ha descrito falta de cumplimiento del plan previsto por dificultad para interpretar algoritmos complejos¹¹³, temor a la aparición de hipoglucemia¹¹⁴, sobrecarga asistencial¹¹⁵ y fallo de los algoritmos para atender a la respuesta individual a la dosis de insulina administrada¹¹⁶. Trabajos previos sugieren que algoritmos asistidos por ordenador al pie de cama pueden favorecer que la glucemia se encuentre entre rangos predeterminados más tiempo, y que se reduzca la incidencia de hipoglucemia^{115,117}.

Estudios que han abordado la efectividad de un protocolo definido de insulinización teniendo en cuenta el aporte de glucosa con NP (frente a insulina de rescate), demostraron que aquel

fue superior en conseguir un control glucémico dentro del rango previsto, sin embargo, aunque infrecuente, el porcentaje de hipoglucemia fue mayor¹¹⁸.

Casi todos los trabajos han empleado insulina regular iv (en bomba o añadida a la mezcla de NP) como tratamiento hipoglucemiante (con o sin bolos correctores sc). Pero recientemente se ha estudiado la insulina glargina sc en pacientes críticos estables. Comparada esta con la administración dentro de la bolsa de NP, no se han observado diferencias en el control glucémico global. Pero se necesitan más trabajos antes de cambiar la práctica clínica habitual¹¹⁹.

De forma general puede afirmarse que la variabilidad en la aplicación de protocolos de monitorización de glucemia y de insulinización es la norma en los estudios que abordan diferentes objetivos de control glucémico. Generalmente no están bien definidos en material y métodos, y se relegan al material complementario digital en muchos de los trabajos, si de alguna manera se reflejan. En la **tabla 1.3.3** se muestran algunos ejemplos de estudios relevantes.

Tabla 1.3.3.-Protocolos de manejo de la hiperglucemia en ensayos clínicos (I)

	Tratamiento insulínico	Frecuencia de control	Medidor de glucemia	Protocolo de intervención
VandeBerghe,2006 ⁹¹ Enfermería	-Insulina regular en suero salino 0,9% (1 UI/1 mL) -Infusión continua iv con bomba. -2001: Siempre infusión de soluciones con glucosa en bomba.	Control: 1-4 horas (glucemia capilar o de línea arterial)	-Analizador: ABL700, Radiometer Medical A/S, Copenhagen, Denmark (2001) -Glucómetro (HemoCue B-glucose analyzer, HemoCue) (2006)	2001: INICIO Control intensivo: ->215mg/dL: 1 UI/hora (4 UI/hora si glucemia > 220 mg/dL) Control convencional: ->110mg/dL: 2 UI/hora ESTABILIZACIÓN Control intensivo: -80-110 mg/dL: mantenimiento -Descenso hacia 80-110 mg/dL: +0,1-0,5 UI/h -110-140 mg/dL: +0,5-1 UI/hora ->140 mg/dL: +1-2 UI/hora Control convencional: -180-200 mg/dL: mantenimiento TRAS ESTABILIZACIÓN Control intensivo: -Descenso de glucemia > 50%: x 0,5 UI/hora. Control en 1 hora. -60-80 mg/dL: reducción dependiendo de la glucemia previa. Control en 1 hora -40-60 mg/dL: Detención. Control en 1 hora -<40 mg/dL: Detención. Bolos iv de 10g de glucosa. Control en 1 hora -80-110 mg/dL (mantenido) en paciente estable: reducción del 20% de la dosis de insulina. Control convencional: -<180 mg/dL: disminución.

iv: Intravenoso.

Tabla 1.3.3.-Protocolos de manejo de la hiperglucemia en ensayos clínicos (II)

	Tratamiento insulínico	Frecuencia de control	Medidor de glucemia	Protocolo de intervención
Mitchell, 2006 ¹⁰³ Enfermería	-Insulina regular en suero salino 0,9% (1 UI/1 mL) -Infusión continua iv con bomba.	Control: 1-4 horas (glucemia de línea arterial)	-Analizador: <i>Rapidlab 864, Bayer HealthCare, Bayer Australia</i>	<p>INICIO</p> <p>Control intensivo:</p> <ul style="list-style-type: none"> -≤ 110 mg/dL: no insulina -111-219 mg/dL: 2 UI/h -≥ 220 mg/dL: 4 UI/h <p>Control convencional:</p> <ul style="list-style-type: none"> -≤ 216 mg/dL: no insulina - >216 mg/dL: 1 UI/h <p>SIGUIENTES CON INSULINA:</p> <p>Control intensivo:</p> <ul style="list-style-type: none"> -< 61 mg/dL: Detener insulina. Asegurar aporte de glucosa. Si < 40 mg/dL: 20 mL de glucosado al 50% iv. -61-79 mg/dL: Asegurar aporte de glucosa. Insulina: Ritmo actual x (glucemia actual/glucemia previa) -≥ 80 mg/dL: Valorar glucemia previa: 1.-< 112 mg/dL. Insulina: Ritmo actual x (glucemia actual/glucemia previa) 2.-≥ 112 mg/dL: considerar glucemia actual: --81-110 mg/dL: Sin cambios --111-126 mg/dL: +0,5UI/h --127-140 mg/dL: +1 UI/h --141-220 mg/dL: +1,5 UI/h -->220 mg/dL: +2 UI/h <p>Control convencional:</p> <ul style="list-style-type: none"> -> 200 mg/dL: +1 UI/h. Aumentar ritmo de insulina cada hora hasta que la glucemia sea < 200 mg/dL. -178-200 mg/dL: Sin cambios -<178 mg/dL: disminuir ritmo de insulina. Detener insulina si el descenso de glucemia persiste. Reiniciar insulina solo si glucemia > 216 mg/dL.

iv: Intravenoso.

Tabla 1.3.3.-Protocolos de manejo de la hiperglucemia en ensayos clínicos (III)

	Tratamiento insulínico	Frecuencia de control	Medidor de glucemia	Protocolo de intervención
Walters, 2006 ¹⁰² Enfermería	-Insulina regular en suero salino 0,9% o en suero glucosado -Infusión continua iv con bomba.	Control: 2 horas (glucemia capilar)	-Analizador: <i>Bayer Glucometer strips; Bayer Diagnostics, Leverkusen, Germany</i>	Tratamiento intensivo: -0-109 mg/dL: no insulina. Infusión de suero glucosado al 5%. -110-144 mg/dL: Glucosado 5% y 2 UI/hora. -145-199 mg/dL: Glucosado 5% y 3 UI/hora. -200-271 mg/dL: Salino 0,9% y 4 UI/hora. -272-360 mg/dL: Salino 0,9% y 5 UI/hora. -272-360 mg/dL: Salino 0,9% y 5 UI/hora. >360 mg/dL: Salino 0,9% y 6 UI/hora.
Gandhi, 2007 ¹⁰⁴ Anestesia (intraoperatorio) Enfermería (postoperatorio)	INTRAOPERATORIO -Control intensivo: -Insulina regular en suero salino 0,45% (1 UI/1 mL) -Infusión continua iv -Control conveccional: -Insulina iv en bolo o en infusión (en función de nivel de glucemia) POSTOPERATORIO -Infusión continua de insulina (ambos grupos) x 24 horas	INTRAOPERATORIO Control: 30 minutos (glucemia plasmática arterial) POSTOPERATORIO Control: 1-2 horas (glucemia de línea arterial)	INTRAOPERATORIO -Método hexoquinasa (<i>Roche Diagnostics, Indianapolis, Indiana</i>) POSTOPERATORIO -Analizador: <i>Accu-Check (Roche Diagnostics)</i>	INTRAOPERATORIO -Control intensivo: -<80 mg/dL: detención de insulina e inicio de infusión de suero glucosado -<60 mg/dL: protocolo específico de tratamiento de hipoglucemia -Control conveccional: -200-250 mg/dL: 4 UI en bolo cada hora (hasta glucemia < 200 mg/dL) ->250 mg/dL: infusión iv de insulina (hasta glucemia <150 mg/dL) POSTOPERATORIO -Objetivo entre 80-100 mg/dL.

iv: Intravenoso.

Tabla 1.3.3.-Protocolos de manejo de la hiperglucemia en ensayos clínicos (IV)

	Tratamiento insulínico	Frecuencia de control	Medidor de glucemia	Protocolo de intervención
NICE SUGAR, 2009 ⁹³	-Insulina regular IV	-	-	<p>INICIO</p> <p>Control intensivo:</p> <p>-< 45 mg/dL: no insulina. Bolo de 20 ml de glucosado al 50%. Repetir control en 30-60 minutos. Asegurar soporte nutricional y aporte de glucosa.</p> <p>-45-62 mg/dL: No insulina. Bolo de 10 ml de glucosado al 50%. Repetir control en 30-60 minutos. Asegurar soporte nutricional y aporte de glucosa.</p> <p>-63- 80 mg/dL: No insulina. Repetir control en 60 minutos.</p> <p>-81-108 mg/dL: No insulina. Repetir control en 60 minutos.</p> <p>-109-216 mg/dL: 2 UI/hora. Repetir control en 60 minutos.</p> <p>->216 mg/dL:</p> <p>4 UI/hora. Repetir control en 60 minutos.</p> <p>Control convencional:</p> <p>-< 45 mg/dL: no insulina. Bolo de 20 ml de glucosado al 50%. Repetir control en 30-60 minutos. Asegurar soporte nutricional y aporte de glucosa.</p> <p>-45-62 mg/dL: No insulina. Bolo de 10 ml de glucosado al 50%. Repetir control en 30-60 minutos. Asegurar soporte nutricional y aporte de glucosa.</p> <p>-63- 81 mg/dL: No insulina. Repetir control en 60 minutos.</p> <p>-82-180 mg/dL: No insulina. Repetir control en 60 minutos.</p> <p>-181-216 mg/dL: 1 UI/hora. Repetir control en 60 minutos.</p> <p>-217-270 mg/dL:</p> <p>2 UI/hora. Repetir control en 60 minutos.</p> <p>-271-324 mg/dL:</p> <p>3 UI/hora. Repetir control en 60 minutos.</p> <p>->324 mg/dL: 4 UI/hora. Repetir control en 60 minutos.</p>

iv: Intravenoso.

Tabla 1.3.3.-Protocolos de manejo de la hiperglucemia en ensayos clínicos (V)

	Tratamiento insulínico	Frecuencia de control	Medidor de glucemia	Protocolo de intervención
NICE SUGAR, 2009 (cont)	-Insulina regular IV	-	-	<p>SIGUIENTES SIN INSULINA</p> <p>Control intensivo:</p> <ul style="list-style-type: none"> -63-80 mg/dL y descendiendo: No insulina. Repetir control en 30 minutos. -63-80 mg/dL y estable o aumentando: No insulina. Repetir control en 60 minutos. -81-108 mg/dL y previa <81 o >108: No insulina. Repetir control en 60 minutos. -81-108 mg/dL y previa estable: No insulina. Repetir control en 2 horas (4 horas si dos glucemias previas estables) -109-216 mg/dL: 2 UI/hora (opcional 1 UI inmediata). Repetir control en 60 minutos. ->216 mg/dL: 4 UI/hora (opcional 1 UI inmediata). Repetir control en 60 minutos. <p>(Resto sin cambios)</p> <p>Control convencional:</p> <ul style="list-style-type: none"> -63-81 mg/dL y descendiendo: No insulina. Bolo de 10 ml de glucosado al 50%. Repetir control en 30-60 minutos. -63-81 mg/dL y estable o aumentando: No insulina. Repetir control en 60 minutos. -82-180 mg/dL y previa <82 o >180: No insulina. Repetir control en 60 minutos. -82-180 mg/dL y previa estable: No insulina. Repetir control en 2 horas (4 horas si dos glucemias previas estables) <p>(Resto sin cambios)</p> <p>SIGUIENTES CON INSULINA (ver tablas):</p> <p>Control intensivo:</p> <p>Cambios:</p> <ul style="list-style-type: none"> -Si descenso (y hasta control 80 mg/dL): x0,5 UI/hora o detención -Si descenso (y control previo > 80 mg/dL): x (glucemia actual/ glucemia previa) UI/hora o x 2 (glucemia actual/ glucemia previa) UI/hora. -Si aumento (y control previo > 80 mg/dL): +1-2 UI/hora <p>Control convencional:</p> <ul style="list-style-type: none"> -Si descenso: x0,5 UI/hora o x (glucemia actual/ glucemia previa) UI/hora o x 2 (glucemia actual/ glucemia previa) UI/hora. o detención. -Si aumento: +1-2 UI/hora

iv: Intravenoso.

1.3.4.-Bases moleculares de la fisiopatología del control glucémico no optimizado

De forma general, el tratamiento hipoglucemiante contribuiría a corregir la diuresis osmótica inducida por la hiperglucemia, mantener la función de macrófagos y neutrófilos, aumentar la eritropoyesis, reducir de la colestasis, inducir un efecto anabólico directo sobre los músculos respiratorios y a disminuir del daño producido por la hiperglucemia en los axones neuronales.

El efecto antiinflamatorio¹²⁰ y la protección de la función orgánica¹²¹ parecen ser independientes de la prevención de la infección. Entre los mecanismos de acción puede nombrarse la prevención de la hypoxia celular mediada por una reducción en el daño endotelial¹²², en la disfunción mitocondrial y en la lesión ultraestructural de la célula¹²³.

La corrección de la hiperglucemia, en sí misma, tiene un papel fundamental en la mejoría de la coagulación y de la fibrinólisis¹²⁴ y de la función de los macrófagos¹²⁵.

En el **corazón** se ha descrito un efecto proinflamatorio de la hiperglucemia aguda. Esta induce aumento de citoquinas, que originan una lesión mediada por neutrófilos durante la reperusión tras la isquemia miocárdica¹²⁶. Además, facilita la vasoconstricción, la agregación plaquetaria y la trombosis¹²⁷. De hecho, se ha observado un efecto antiinflamatorio y profibrinolítico de la insulina durante el infarto miocárdico¹²⁸, que también tiene un papel en la vasodilatación y en la inhibición de la agregación plaquetaria^{129,130}.

En ausencia de insulina, la actividad del complejo piruvato deshidrogenasa mitocondrial se reduce, de forma que el piruvato –que difunde pasivamente desde el citosol (procedente de la glucólisis anaerobia) al interior de la mitocondria- no se transforma en Acetil-CoA –necesario para completar el ciclo de Krebs. El exceso de piruvato citoplasmático es convertido en lactato. Además, para compensar el déficit de Acetil-coA, aumenta la β -oxidación de ácidos grasos dentro de la mitocondria. El Acetil-coA así generado inhibe en mayor medida el complejo piruvato deshidrogenasa, y de esta forma, la glucólisis oxidativa¹³¹.

No todos los ácidos grasos pueden ser totalmente oxidados en el miocardio. De esta forma, se acumulan, junto con los productos intermedios de la β -oxidación incompleta. Estos compuestos disminuyen la contractilidad y aumenta la incidencia de arritmias ventriculares¹³².

Además, aunque la oxidación de los ácidos grasos genera más ATP, lo hace a expensas de un mayor consumo de oxígeno. Esto aumenta el consumo de oxígeno miocárdico y promueve la isquemia celular en situaciones en las que el aporte de oxígeno está limitado¹³³.

El defecto persistente de la producción de ATP procedente de la glucólisis, conlleva inestabilidad de las membranas, edema celular y riesgo arritmogénico¹³⁴.

El ATP, una vez en el citosol, también sirve para la fosforilación de la glucosa extracelular que es transportada activamente al interior de la célula¹³⁵.

La administración de insulina revierte las alteraciones descritas anteriormente. Además preserva la integridad de las membranas del endotelio y del músculo liso vascular¹³⁴. Así disminuye la compresión microvascular y mejora la perfusión miocárdica¹³⁵. También promueve la introducción de potasio y magnesio dentro del miocito. Es probable que parte de los efectos beneficiosos asociados a la insulina sean derivados de este hecho¹³⁶.

La insulina reduce la producción de tromboxano A2 y disminuye la actividad del inhibidor del activador del plasminógeno (PAI-1), conocidos factores de riesgo para el infarto recurrente en pacientes con DM.^{137,138}

La infusión de insulina también podría contribuir a mejorar el perfil lipoproteico alterado y a restaurar la función plaquetaria.¹³⁹

En cuanto al **sistema nervioso central**, tras el daño cerebral la disfunción de energía se caracteriza por una reducción en el metabolismo oxidativo y alteraciones en el metabolismo de la glucosa que son independientes de la isquemia.¹³⁹

Una reducción en la disponibilidad de glucosa desde la circulación sistémica, podría inducir una disminución en los niveles de glucemia en el líquido intersticial cerebral. Por debajo de cierto umbral este hecho provocaría un aumento del metabolismo anaerobio, y del ratio lactato/piruvato¹⁴⁰. Varios trabajos han encontrado una relación entre los bajos niveles de glucosa intersticial cerebral y la mortalidad¹⁴¹, pero no siempre de forma independiente^{142,143}. También se ha relacionado con eventos relacionados con despolarización temporal¹⁴⁴. Hasta la fecha, no puede establecerse una relación causal entre dichos niveles y el pronóstico. Podría tratarse simplemente de un marcador de gravedad. En un trabajo retrospectivo controlado por una cohorte histórica (30 pacientes con control convencional de glucemia

frente a 14 enfermos con control intensivo –traumatismo craneoencefálico–), el ajuste estricto de glucemia se asoció a reducción de glucemia en líquido intersticial cerebral, a un ratio lactato/privato más alto, y a una tendencia a peor pronóstico¹⁴⁵.

No obstante, las cifras de glucemia elevadas durante periodos mantenidos en el tiempo tras el daño cerebral, podría promover glucolisis anaerobia, acidosis tisular y acumulación de lactato.^{146,147,148} Está claramente establecido que cifras de glucemia superiores a 200 mg/dl son perjudiciales para pacientes con daño cerebral agudo, sin embargo, no se conoce cuál es el rango óptimo de control.¹⁴⁹ Existen datos controvertidos con respecto al empleo de insulina durante el daño cerebral agudo, puesto que la captación de glucosa por las neuronas y el paso a través de la barrera hematoencefálica no dependen de la administración de insulina^{150,151}, sino de los transportadores GLUT-1 y GLUT-3 (neuronas). En algún trabajo se ha observado que la dosis de insulina, en un intento de conseguir cifras de glucemia más ajustadas, se relaciona con un riesgo aumentado de bajo nivel de glucosa intersticial y elevado del ratio lactato/piruvato (crisis metabólica cerebral).¹⁴³

Y en relación con la **polineuropatía del paciente crítico**, puesto que la apoptosis y el daño oxidativo se han sugerido como factores predisponentes para su desarrollo, podría especularse que la protección de la mitocondria neuronal con tratamiento insulínico intensivo contribuiría a prevenir la aparición de dicha alteración¹⁵².

1.3.5.-Recomendaciones de las guías de práctica clínica.

- **Objetivos de control glucémico**

La *American Diabetes Association* (ADA) y la *American Association of Clinical Endocrinologists* (AACE) recomiendan en pacientes no críticos mantener una glucemia entre 100-140 mg/dl, con cifras al azar no superiores a 180 mg/dl. En pacientes estables con buen control previo, un control óptimo puede ser aceptado, sin embargo, un control menos estricto es apropiado en enfermos con alto riesgo de hipoglucemia o sin beneficio esperado por el control (insuficiencia hepática o renal, ancianos, problemas mentales o tratamiento paliativo).^{153,154} En pacientes críticos se aconseja que el control glucémico se mantenga entre 140-180 mg/dl.¹⁵⁶

En cuanto al nivel óptimo de glucemia, la ASPEN recomienda con grado de evidencia elevada (*strong*; los beneficios superan los riesgos) cifras entre 140-180 mg/dl.¹⁵⁵

El Grupo Andaluz para la Reflexión y la Investigación en Nutrición (GARIN), tras una revisión sistemática de la literatura, sostiene que tanto en UCI, como en pacientes no críticos, no se recomienda un control estricto de glucosa (80-110 mg/dl) en aquellos que reciben nutrición artificial. Si la infusión de nutrición es continua, la glucemia debe mantenerse entre 140-180 mg/dl. Si la infusión es discontinua, la glucemia preprandial debería situarse entre 100-140 mg/dl en periodo preprandial, y entre 140-180 mg/dl en el postprandial. Es importante informar al paciente sobre la importancia de las determinaciones seriadas de glucemia capilar y del inicio del tratamiento hipoglucemiante si es preciso. El tratamiento insulínico debe iniciarse por encima de 180 mg/dl de glucemia, o por encima de 140 mg/dl en función de las características individuales del enfermo¹⁵.

- **Definición de hipoglucemia**

Un valor < 70 mg/dl se considera hipoglucemia, y debe evitarse.^{155,156} La ASPEN también recomienda que la hipoglucemia sea definida con cifras de glucemia capilar inferior a 70 mg/dl (grado de recomendación elevada –*strong*–). Además, sus autores defienden que, en presencia de síntomas de hipoglucemia, a pesar de cifras superiores a 70 mg/dl, un paciente puede requerir tratamiento específico para aumentar sus cifras de glucemia en sangre¹⁵⁸.

- **Controles de glucemia**

Se aconseja monitorizar la glucemia capilar cada 6-8 horas hasta 24 horas después de que la dosis de nutrición administrada alcance los requerimientos estimados. Posteriormente, si la glucemia permanece estable por debajo de 140 mg/dl, dichos controles pueden hacerse menos frecuentes¹⁵.

En pacientes no críticos que reciben NE o NP, un control de glucemia cada 6 horas es suficiente. En aquellos que reciben comidas regulares, el control ha de hacerse antes de cada comida y antes de dormir¹⁵⁶.

Con respecto a la medida de las cifras de glucemia y a la descripción del control glucémico en pacientes críticos, un reciente consenso plantea que¹⁵⁷:

-La validez de las medidas de glucosa no solo dependen de la utilización de medidores válidos, sino también de una estandarización en la obtención de la muestra y en el manejo de

los aparatos (clásicamente no diseñados para pacientes críticos, en cuyo contexto pueden producirse imprecisiones debidas a cambios rápidos en el hematocrito o en la oxigenación e interferencias por fármacos y otros factores físicos o químicos; recientemente se están desarrollando dispositivos específicos para subsanar dichos problemas).

-En los estudios tienen que describirse la frecuencia de las determinaciones de glucemia, la duración de la monitorización, la fuente de la muestra (capilar, venosa periférica, venosa central) y la tecnología empleada para su medida.

-Cuando se realizan medidas intermitentes de glucemia, los ensayos o los estudios observacionales deben recoger la tendencia central –para las determinaciones de la glucemia de una población de pacientes ha de describirse la mediana y el RIC de las medias individuales de glucemia-, la dispersión –es preciso recoger la DE de las glucemias de cada paciente, y después referir la mediana y el RIC de las DE de la población- y el número y porcentaje de pacientes que sufren un episodio de hipoglucemia grave (≤ 40 mg/dL) o moderada (41-70 mg/dL) –de forma separada las relacionadas con el tratamiento insulínico y las espontáneas-.

-En cuanto a las muestras de sangre para la determinación de glucemia, debe preferirse la extracción a través de catéteres centrales (preferiblemente arteriales; si no se dispone de ellos, venosos). Deben extremarse las precauciones para no aumentar el riesgo de contaminación del catéter. Solo cuando la gravedad de la enfermedad no justifica la necesidad de un catéter central, se pueden asumir como razonables las muestras capilares.

-Con respecto a las técnicas de medida, si las extracciones se realizan desde un catéter central la glucemia debe medirse en laboratorio central o mediante gasometría. Si se obtiene muestra capilar, puede ser aceptable el empleo de un glucómetro.

-Los analizadores del laboratorio central y las gasometrías, deberían adecuarse a los estándares internacionales –con variaciones entre países, aproximadamente ± 6 mg/dL-. Actualmente estos no son apropiados para los glucómetros utilizados en Unidades de Críticos. El 98% de las medidas deberían encontrarse dentro del 12,5% del estándar de referencia; el restante 2%, debería encontrarse dentro del 20% del mismo estándar.

-Por tanto, con respecto a las descripciones que deberían recogerse en los estudios de investigación, es importante mencionar el número y el porcentaje de muestras que se han obtenido de accesos centrales (arteriales o venosos) y periféricos, y de muestras capilares. También el número y porcentaje de medidas realizadas a través del laboratorio central, con gasometría o con glucómetro. En cualquiera de los casos han de explicarse las calibraciones rutinarias realizadas y las acciones tomadas en cuanto a valoración de la calidad.

-La monitorización continua de glucosa es una opción cada vez más disponible en Unidades de Críticos. Dichos sistemas (monitorización continua de glucosa o monitorización intermitente automatizada) deberían cumplir con una serie de requerimientos: puesta a punto rápida, calibración necesaria no más frecuente de tres veces al día, integración dentro del estándar de cuidados en UCI (sin sobrecarga del personal de enfermería), fiabilidad (medida y muestra de resultados en tiempo real > 95% del tiempo de duración especificado en el aparato, el lapso entre determinaciones no debería exceder los 30 minutos y tendrían que disponer de un mecanismo interno que evitara mostrar los datos erróneos o no fiables), precisión (como se señalaba para los glucómetros, el 98% de las medidas deberían encontrarse dentro del 12,5% del estándar de referencia; el restante 2%, habría de encontrarse dentro del 20% del mismo estándar; además, habrían de contar con señales que avisasen de un descenso o ascenso rápido en las concentraciones de glucosa –infusión de suero salino o de solución glucosada, respectivamente–), precisión en la tendencia de determinaciones (punto aún no bien estudiado) y alarmas que señalasen hipo- e hiperglucemias (para información más detallada se remite al lector a la bibliografía recomendada).

Para la aprobación de la comercialización de los glucómetros (diseñados sobre todo para manejo ambulatorio) debe cumplirse que un 95% de las medidas se encuentren alejadas menos de un 20% (15 mg/dL) del valor real en cifras de glucemia inferiores a 75 mg/dL. Ese 5% de valores imprecisos podría dar lugar a cambios no deseados en el tratamiento insulínico en pacientes críticos. Además, pueden producirse interferencias con sustancias reductoras como el paracetamol y el ácido ascórbico. Un hematocrito bajo puede sobreestimar la medida de glucemia.^{158,159} Así que, aunque los glucómetros suelen utilizarse en el entorno del paciente crítico, dichos dispositivos carecen de la precisión y la validez necesarias para evitar hipoglucemias debidas a un error en la dosificación de insulina.^{160,161}

Las alternativas en pacientes críticos pasan por utilizar gasometría o el laboratorio central del hospital (precisión en torno al 8-10%).¹⁶¹ En este último caso, el tiempo que transcurre entre la extracción y el resultado lo hace poco práctico para un control glucémico optimizado en críticos. Los resultados de la gasometría, aún con un aumento evidente de los costes, serían superponibles a los del laboratorio central.

También debe tenerse en cuenta el punto de extracción. Se sabe que las muestras recogidas en la arteria radial muestran una glucemia 3,6 mg/dL superior que en vena periférica, y entre 5,4 y 7,2 mg/dL más elevada que en vena cava superior. Además, puede producirse contaminación de la muestra cuando se infunden soluciones glucosadas, sobre todo cuando se utilizan catéteres centrales para las extracciones. Además, la glucemia capilar puede verse afectada por el empleo de fármacos vasopresores.¹⁶¹

- **Medidas correctoras de la alteración glucémica**

La hiperglucemia puede reducirse adecuando las Kcal administradas a los requerimientos estimados (Harris-Benedict, con peso real en desnutridos y normonutridos, y con peso ajustado en sobrepeso u obesidad –adecuado a un IMC de 24 kg/m²-, corregido con factores de estrés entre 1,1-1,3), evitando el exceso de calorías, pero para manejar la hiperglucemia debe tenerse en cuenta el aporte de todas las fuentes de glucosa intravenosa¹⁵.

No está aclarado cuál es la proporción óptima de macronutrientes en la NP en situaciones de hiperglucemia. Las Kcal no proteicas deben repartirse entre glucosa/lípidos en 40-60/60-40%, dependiendo de la capacidad de adecuar el control metabólico. No hay estudios que aclaren qué tipo de macronutriente puede emplearse en caso de hiperglucemia. Desde un punto de vista teórico, podría recomendarse la adición de glutamina o el empleo de emulsiones lipídicas basadas en aceite de oliva, o enriquecidas con omega-3 en caso de estrés metabólico¹⁵.

En pacientes hospitalizados, el mejor fármaco hipoglucemiante es la insulina.¹⁵

El tratamiento recomendado para el manejo de la hiperglucemia en pacientes hospitalizados consiste en la administración de bolo basal de insulina (insulinas de vida media larga -1 o 2 dosis-, bolo preprandial y bolo corrector –insulina rápida o ultrarrápida-. Estas dos últimas antes de cada comida. El tratamiento insulínico debe corregirse si la glucemia se sitúa por debajo de 100 mg/dl o si aparece hipoglucemia (<70 mg/dl).^{155,156} La prescripción de insulina

de rescate, sin insulina basal, no debe prolongarse más allá de 24 horas desde el ingreso (aumenta el riesgo de hipoglucemia y la variabilidad glucémica)^{162,163,164}.

Es preciso que existan protocolos específicos de tratamiento de la hipoglucemia para todos los pacientes hospitalizados en tratamiento con fármacos hipoglucemiantes¹⁵⁶.

Así pues, faltan evidencias sobre cuál es el mejor control glucémico en pacientes no críticos con NP y de qué forma puede administrarse la terapia insulínica con el fin de conseguir eficacia, eficiencia y seguridad.

1.4.-Emulsiones lipídicas en Nutrición Parenteral

Tras los primeros tratamientos con NP en pacientes con fracaso intestinal, pudo comprobarse que las mezclas basadas únicamente en la administración de aminoácidos y de glucosa como macronutrientes daban lugar a deficiencia de ácidos grasos esenciales (ácido linoleico - ω -6- y ácido alfa-linolénico - ω -3-), caracterizada por dermatitis, alteraciones del desarrollo y del crecimiento, y anomalías en las funciones respiratoria y renal. Actualmente no se concibe este tipo de soporte nutricional sin el aporte de lípidos, que forma parte de las fórmulas tricamerales configurando una emulsión homogénea.

Los lípidos, pues, tienen una doble misión dentro de la mezcla de NP: proveer de energía al paciente evitando la sobrecarga de glucosa y aportar la cantidad suficiente de ácidos grasos esenciales para prevenir su deficiencia.

Las emulsiones son sistemas que contienen dos fases líquidas no miscibles, una de las cuales está dispersa en la otra en forma de gotas. Las emulsiones lipídicas para tratamiento parenteral están basadas en un aceite suspendido en una dispersión acuosa (en la NP constituida por fosfolípidos –normalmente lecitina de huevo-, glicerol y agua). Aquel se introduce en la dispersión a través de mecanismos de mezcla continua, originando glóbulos (triglicéridos rodeados de una monocapa de fosfolípidos) que son similares a los quilomicrones que se forman en el enterocito para ser transportados al sistema circulatorio. El tamaño de los glóbulos es importante puesto que cuanto más grandes, más posibilidades de que por coalescencia originen moléculas mayores que pueden resultar en depósitos de lípidos en órganos vitales (circulación pulmonar) y en mayor daño oxidativo. Se recomienda

que la media de los glóbulos sea menor de 500 nm, y que el porcentaje de los de más de 5 μm , sea inferior a 0,05%.

Además de triglicéridos y de fosfolípidos, las emulsiones lipídicas contienen glicerina como agente osmótico, oleato de sodio como estabilizante y otras moléculas activas como los fitosteroles (β -sitosterol, campesterol y estigmasterol) y el α -tocoferol. Los fitosteroles se han relacionado con la incidencia de colestasis asociada al empleo de la NP, y el α -tocoferol tendría un papel crucial para evitar el daño oxidativo relacionado con la peroxidación de los ácidos grasos poliinsaturados –AGPI– contenidos en la mezcla¹⁶⁵.

Los aceites empleados en la elaboración de las emulsiones lipídicas condicionan el perfil de ácidos grasos contenidos en los triglicéridos (generalmente de cadena media –MCT– o de cadena larga –LCT–). Entre ellos, los **aceites de soja, cártamo, oliva, pescado y coco**. En la **tabla 1.4.1.** se detalla su composición.

Tabla 1.4.1.- Composición de los aceites empleados en las emulsiones lipídicas para nutrición parenteral

	Soja	Cártamo	Oliva	Pescado	Coco
Ác. Linoleico (ω -6) -%-	50	77	4	1-3	2
Ác araquidónico (ω -6) -%-	0	0	0	0	0
Ác α -linolénico (ω -3) -%-	10	0	0	1,3-5,2	0
EPA (ω -3) -%-	0	0	0	5,4-13,9	0
DHA (ω -3) -%-	0	0	0	5,4-26,8	0
Ác oleico (ω -9) -%-	25	15	85	16-20	6
MCT	0	0	0	0	65
Ác grasos saturados-%-	15	8	11	10-20	27
Fitosteroles –mg/100 mg de aceite-	300	450	200	Trazas	70
α -tocoferol - mg/100 mg de aceite-	6,4-7,5	34	10-37	45-70	0,2-2

EPA: Ácido eicosapentaenoico (pescado). DHA: Ácido docosahexaenoico (pescado). MCT: Triglicéridos con ácidos grasos de cadena media.

Modificado de Fell GL, Nandivada P, Gura KM, Puder M. Intravenous Lipid Emulsions in Parenteral Nutrition. Adv Nutr. 2015; 6(5):600-10.

Clásicamente, una proporción ω -6: ω -3 más elevada se ha asociado con un estado proinflamatorio, puesto que en la cadena de elongación de las cadenas de los ácidos grasos, los primeros –junto con su metabolito principal, el ácido araquidónico– dan lugar a mediadores de inflamación (prostaglandinas de la serie 2, tromboxanos y leucotrienos de la serie 4), y los segundos –también a través de sus derivados más importantes: el ácido

eicosapentaenoico (EPA), y el ácido docosahexaenoico (DHA)- a compuestos antiinflamatorios (prostaglandinas de la serie 3, leucotrienos de la serie 5 y resolvinas, protectinas y maresinas)¹⁶⁹.

1.4.1.-Tipos de emulsiones lipídicas

Desde un punto de vista académico las emulsiones lipídicas pueden clasificarse atendiendo al aceite predominante o más relevante en su mezcla. Así, para uso clínico se dispone de emulsiones basadas en **aceite de soja, de oliva o de pescado**. La proporción de cada uno de ellos depende del preparado comercial.

También pueden clasificarse según la longitud de las cadenas de los ácidos grasos contenidos en sus triglicéridos. De esta forma, hay fórmulas que solo contienen **LCT** y otras que mezclan **LCT/MCT** en proporciones diferentes. Dentro de estas últimas, un grupo de emulsiones de segunda generación se caracteriza por contener triglicéridos de diseño que llevan en la misma molécula MCT y LCT distribuidos de forma aleatoria (**lípidos estructurados**).

En la **tabla 1.4.2.** se describe la composición de las fórmulas utilizadas, algunas de ellas o ya revocadas o aún no comercializadas en España.

Las primeras emulsiones comercializadas, conformadas en su mayor parte por aceite de soja, se han relacionado con hepatopatía asociada al empleo de NP y con un efecto proinflamatorio. La elevada proporción de fitosteroles (que inhiben el flujo biliar) y la baja cantidad relativa de tocoferol (que actúa como antioxidante) parecen estar en el origen fisiopatológico del problema. La adición de aceite de pescado a las emulsiones de última generación ha condicionado un ambiente menos proinflamatorio (elevada proporción de ácidos grasos ω -3) y menor incidencia de colestasis. El aceite de pescado en monoterapia se ha empleado con éxito en la reversión de la hepatitis asociada a la NP de larga evolución, sobre todo en niños, pero aún existen algunas dudas sobre la provisión suficiente de ácidos grasos esenciales de la serie ω -6 con esta fórmula¹⁶⁹.

El interés que suscita el estudio de las emulsiones lipídicas para ser administradas por vía parenteral se debe al papel que los diferentes ácidos grasos tienen en la síntesis de metabolitos activos (participación en la inflamación endógena y en la respuesta inmune), en las alteraciones estructurales y de función de las membranas celulares (síntesis hormonal,

señalización celular y transporte de vitaminas liposolubles), en la mediación inmune celular y en la interacción con sus receptores (por ejemplo el PPAR- γ). Aunque los estudios *in vitro* y en modelos animales han resultado prometedores, los resultados clínicos dependientes de un tipo de emulsión lipídica han resultado controvertidos¹⁶⁶.

1.4.2.-Evidencias clínicas con estudios controlados

La mayor parte de las evidencias se han obtenido en pacientes pediátricos y en enfermos críticos. Dado el contexto de este estudio, se revisarán aquellas extraídas de pacientes adultos. Debe reconocerse que existe una gran variabilidad en el diseño de los trabajos, en los pacientes incluidos y en los eventos abordados, lo que hace difícil conclusiones generalizadas¹⁶⁷.

No obstante, se han publicado algunos metanálisis y revisiones sistemáticas que facilitan la comprensión de los efectos clínicos, metabólicos e inmunitarios de las diferentes emulsiones lipídicas.

En uno de ellos, sobre 306 pacientes quirúrgicos (6 ensayos clínicos), **SmofLipid**[®] se asoció a una menor alteración de las enzimas hepáticas cuando se comparó con una emulsión basada en aceite de soja (Lipoven[®]) y con ClinOleic[®] (LCT; 80% aceite de oliva). Además, los cambios en el valor del colesterol ligado a lipoproteínas de baja densidad (colesterol-LDL), proteína C reactiva (PCR) y triglicéridos fueron menores con respecto a la fórmula basada en aceite de soja. No se observaron diferencias estadísticas entre SmofLipid[®] y una fórmula MCT/LCT al 20%. En ningún estudio se observó un beneficio neto a favor de estancia media o eventos adversos. Pero la calidad de la evidencia así generada se clasificó como moderada o baja¹⁶⁸.

Tabla 1.4.2.-Composición de las emulsiones lipídicas para NP (por cada 10 g/100 mL)

	Intralipid® (10%-20%-30%) #	Soyacal® (10%-20%) #	Lipofundina® MCT/LCT (10%-20%)##	Lipomix® (20%) ##	Structolipid®* (20%) ##	SMOFlipid® (20%) ####	Lipoplus® (20%) ####	ClinOleic® (20%) ###	Omegaven®** ####
Aceite de soja (%)	100	100	50	50	64	6130	40	20	0
Aceite de cártamo (%)	0	0	0	0	0	0	0	0	0
Aceite de coco –MCT-(%)	0	0	50	50	36	30	50	0	0
Aceite de oliva (%)	0	0	0	0	0	25	0	80	0
Aceite de pescado (%)	0	0	0	0	0	15	10	0	100
Fitosteroles (mg/L)	342,89-439,07	No referido	278,14± 5,09	No referido	345,85 ± 1,64	178,54-207,0	222	274,38-226,83	3,66 ±5,09
α-tocoferol (mg/L)	38	No referido	100	No referido	6,9	200	190 ± 30	32	150-296
Ác palmítico (16:0) (g)	1	-	0,55	-	-	0,9	-	0,65	0,25-1
Ác. Esteárico (18:0) (g)	0,4	-	0,2	-	-	0,33	-	0,175	0,05-0,2
Ác. Oleico (18:1) (g)	2,6	-	1,16	-	-	2,8	-	2,83	0,6-1,3
Ác Linoleico (18:2) -ω-6- (g)	5	4,64	2,66	-	3,5	2,85	2,45	0,86	0,1-0,7
Ác α-Linolénico (18:3) -ω-3- (g)	0,9	0,88	0,1	-	0,5	0,275	0,34	0,115	< 0,2
EPA (20:5) -ω-3- (g)	0	0	0	0	0	0,25	0,37	0	1,28-2,82
Ác araquidónico (20:4) -ω-6- (g)	0	-	0	-	-	0,05	-	0,025	0,1-0,4
DHA (22:5) -ω-3- (g)	0	0	0	0	0	0,05	0,25	0	1,44-3,09
Cociente ω-6: -ω-3	7:1	7:1	7:1	7:1	7:1	2,5:1	2,7:1	9:1	1:8

*Revocado. **Aún no comercializado en España. EPA: Ácido eicosapentaenoico (pescado). DHA: Ácido docosahexaenoico (pescado). LCT: Triglicéridos con ácidos grasos de cadena larga.

MCT: Triglicéridos con ácidos grasos de cadena media.

Tomado de de Meijer VE, Gura KM, Le HD, Meisel JA, Puder M. Fish oil-based lipid emulsions prevent and reverse parenteral nutrition-associated liver disease: the Boston experience. JPEN J Parenter Enteral Nutr. 2009; 33(5):541-7, Wanten GJ. Parenteral Lipid Tolerance and Adverse Effects: Fat Chance for Trouble? JPEN J Parenter Enteral Nutr. 2015; 39(1 Suppl):33S-8S, Agencia Española del Medicamento y Productos Sanitarios (AEMPS): <http://www.aemps.gob.es/medicamentosUsoHumano/portada/home.htm>. Vanek VW, Seidner DL, Allen P, Bistran B, Collier S, Gura K, Miles JM, Valentine CJ; Novel Nutrient Task Force; American Society for Parenteral and Enteral Nutrition. Update to A.S.P.E.N. position paper: clinical role for alternative intravenous fat emulsions. Nutr Clin Pract. 2014 Dec; 29(6):841.

#: Primera generación (100% soja; LCT). ##: Segunda generación (Coco/Soja; MCT/LCT). ###: Tercera generación (con aceite de oliva). ####: Cuarta generación (con aceite de pescado)¹⁶⁹.

Otra revisión más reciente evalúa los beneficios clínicos de las fórmulas enriquecidas con **aceite de pescado** en **pacientes sometidos a cirugía** (21 ensayos clínicos). El empleo de dichas emulsiones se asoció a reducción de la estancia hospitalaria (-2,14 días, IC 95%: -3,02, -1,27), de la incidencia de infección (OR = 0,53, IC 95%: 0,35-0,81), del valor de la alanina aminotransferasa –ALT- (-6,35 U/L, IC 95%: -11,75, -0,94), del nivel de la gamma glutamil transpeptidasa –GGT- (-11,01 U/L, IC 95%: -20,77, -1,25) y del de la bilirrubina total (-2,06 μ mol/L, IC 95%: -3,6, -0,52). También se observó un descenso no significativo en la mortalidad y en los costes hospitalarios. En este caso, los autores establecen una calidad de la evidencia alta¹⁷⁰. Los datos referidos a estancia media y frecuencia de infecciones también han sido refrendados por otras revisiones sistemáticas en pacientes quirúrgicos, sin beneficios añadidos en mortalidad¹⁷¹.

En **pacientes críticos** (6 ensayos clínicos; 390 pacientes) las emulsiones con **aceite de pescado** se asociaron con una tendencia no significativa en reducción de la mortalidad (RR 0,71, IC 95%: 0,49-1,04; p = 0,08) y de la duración de la ventilación mecánica (-1,41 días, IC 95%: -3,43, 0,61; p = 0,17). Sin embargo no se encontró ningún efecto sobre la aparición de infecciones o de la estancia media en UCI¹⁷². En una extensión del estudio previo (10 ensayos clínicos; 733 enfermos) no se observó beneficio alguno sobre mortalidad, pero sí sobre la incidencia de infección (RR 0,64, IC 95%: 0,44-0,92; p = 0,02). Valorando subgrupos, los datos procedentes de estudios de alta calidad metodológica demostraron una reducción en la estancia hospitalaria (-7,42 días, IC 95%: -11,89, -2,94; p = 0,001), pero no aquellos derivados de trabajos de baja calidad. Sin embargo, los autores concluyen que se necesitan más estudios antes de recomendar de forma sistemática el uso de estas fórmulas en UCI¹⁷³. Otro metanálisis en enfermos críticos (8 ensayos clínicos; n=391) no pudo demostrar un efecto sobre la mortalidad, la estancia media en UCI o la probabilidad de infección asociado al empleo de emulsiones lipídicas enriquecidas de ácidos grasos ω -3. Sin embargo, sí se observó una reducción significativa de la estancia hospitalaria (-9,49 días, IC 95%: -16,51, -2,47; p = 0,008)¹⁷⁴.

Un metanálisis que comparó los resultados de **enfermos quirúrgicos y críticos** tras la administración de NP con emulsiones lipídicas enriquecidas con **aceite de pescado** (23 ensayos clínicos; 1502 pacientes) no observó ninguna diferencia en mortalidad, pero sí una reducción en el riesgo de infección (RR 0,61, IC 95%: 0,45, 0,84) y en la estancia media en UCI (-1,92 días, IC 95%: -3,27, -0,58) y en el hospital (-3,29 días, IC 95%: -5,13, -1,45). Además se

observaron niveles más bajos de marcadores de inflamación y mejorías en el intercambio gaseoso pulmonar, en el perfil hepático, en el estado antioxidante y en la composición de los ácidos grasos de los fosfolípidos plasmáticos¹⁷⁵. Basándose en este trabajo, los mismos autores abordaron el análisis de coste-efectividad tras el empleo de este tipo de emulsiones. Utilizando un modelo hipotético que podría aplicarse en Italia, Francia, Alemania y en el Reino Unido, el ahorro asociado a la infusión de estas emulsiones junto con la NP podría estimarse entre 3972 y 4897 € por paciente en UCI y entre 561 y 1762 € por paciente fuera de UCI¹⁷⁶.

Las emulsiones lipídicas enriquecidas con **ácidos grasos ω -3** en pacientes con **sepsis** (12 ensayos clínicos; 721 pacientes) se han mostrado eficaces para disminuir la mortalidad (RR: 0,77, IC 95%: 0,59 – 0,99; p=0,04) y la estancia media en UCI (-3,10 días, IC 95%: -5,98, -0,21; p=0,04) y en el hospital (-3,12 días, IC 95%: -4,65, -1,60; p<0,0001). En este metanálisis no pudieron describirse diferencias en los días de ventilación mecánica. Los autores del trabajo advierten de que dichos resultados deben valorarse con cautela, dada la baja calidad de los estudios incluidos¹⁷⁷.

Cuando se han estudiado los efectos de la administración de emulsiones con **lípidos estructurados** (21 estudios; 833 participantes) comparados en todos los casos con emulsiones LCT o MCT/LCT sin aceite de pescado, ni aceite de oliva, se han descrito valores plasmáticos más bajos de triglicéridos, de aspartato aminotransferasa (AST) y de glucosa, más elevados de ácidos grasos libres y un balance nitrogenado más positivo. No se hallaron diferencias en otras enzimas hepáticas, creatinina, colesterol u otros signos vitales¹⁷⁸.

1.4.3.-Recomendaciones de las guías de práctica clínica

Los resultados clínicos mencionados en el apartado anterior han dado lugar a recomendaciones específicas en las guías de práctica clínica, pero con un nivel de evidencia no muy elevado. Dichas recomendaciones se encuentran, sobre todo, en las guías destinadas al paciente crítico y al paciente quirúrgico.

1.4.3.1.-Pacientes críticos

En las **guías europeas** se afirma que las emulsiones lipídicas deben ser parte integral de la NP de los pacientes críticos de larga estancia en UCI con el fin de proveer de energía y de ácidos grasos esenciales (Grado de recomendación B)¹⁷⁹. Pueden administrarse (LCT, MCT o MCT/LCT) de forma segura a un ritmo de 0,7-1,5 g/kg/día (Grado de recomendación B)^{183,180}.

Se recomienda evitar en los pacientes críticos aportes únicos con ω -6 (Grado de recomendación C)¹⁸⁴.

La tolerancia de las emulsiones MCT/LCT para uso estándar está bien documentada. Varios estudios han mostrado ventajas sobre los lípidos que solo contienen aceite de soja, pero hace falta confirmación con ensayos controlados prospectivos (Grado de recomendación C). Las emulsiones con aceite de oliva son bien toleradas por el paciente crítico¹⁸³.

La adición de EPA y DHA a la NP, tiene efectos demostrables sobre las membranas celulares y el proceso inflamatorio (Grado de recomendación B)¹⁸³. Las emulsiones enriquecidas con aceite de pescado probablemente disminuyen la estancia media en pacientes críticos (Grado de recomendación B)¹⁸³.

En las **guías americanas**, puesto que no existe disponibilidad de uso de fórmulas enriquecidas en ácidos grasos ω -3, se afirma que durante la primera semana de estancia en UCI, y mientras la NE no sea posible, los pacientes deberían recibir una mezcla de NP sin lípidos basados en aceite de soja (Grado de recomendación D)¹⁸¹.

En **Canadá** no se han encontrado datos suficientes para hacer una recomendación precisa sobre el tipo de lípido a emplear en el paciente crítico, tampoco para desaconsejar el uso de emulsiones lipídicas con alto contenido en aceite de soja en enfermos malnutridos o en aquellos que requieran la NP durante más de 10 días, ni para sugerir un modo de administración determinado. Sin embargo, sí se propone considerar no administrar lípidos con alto contenido en soja en enfermos con buen estado nutricional, con NP durante menos de 10 días y en aquellos que toleren cierta cantidad de NE¹⁸².

En el **paciente séptico** con NP se recomienda el empleo de emulsiones lipídicas que no tengan un alto contenido en ω -6 (grado de recomendación B). Las emulsiones que contienen ω -3 pueden emplearse en estos pacientes (grado de recomendación C)¹⁸³.

Tras **cirugía abdominal** se puede valorar la administración de ácidos grasos ω -3 para mejorar el curso clínico de estos enfermos (grado de recomendación C)¹⁸⁴.

En general, en el **paciente quirúrgico crítico** la NP óptima debería contener ácidos grasos ω -3, pero hacen falta más ensayos clínicos para establecer una recomendación firme basada en la evidencia (grado de recomendación C)¹⁸⁵.

En **insuficiencia hepática y tras trasplante hepático** no existe contraindicación para la administración intravenosa de emulsiones lipídicas, aunque se recomienda que el aporte no sea superior a 1 g/kg/día (grado de recomendación C). Se recomienda el empleo de emulsiones lipídicas que contengan ácidos grasos ω -3 (aceite de pescado) en los pacientes que presenten alteraciones hepáticas durante el curso de la NP (grado de recomendación B)¹⁸⁶.

Los **enfermos oncohematológicos** pueden beneficiarse de fórmulas de NP con más del 35% de kcal en forma de lípidos (grado de recomendación C). No hay datos adecuados para apoyar el uso, enteral o parenteral, de suplementos de ácidos grasos ω -3 en cáncer avanzado (grado de recomendación C)¹⁸⁷.

No puede realizarse ninguna recomendación específica sobre el empleo de ácidos grasos ω -3 por vía parenteral en enfermos críticos con fallo respiratorio (grado de recomendación C)¹⁸⁸.

1.4.3.2.-Otras poblaciones

En **enfermedad inflamatoria intestinal**, aunque hay datos experimentales, los estudios clínicos son insuficientes para permitir la recomendación de añadir farmaconutrientes (glutamina, ácidos grasos ω -3) en la NP de pacientes con enfermedad de Crohn (grado de recomendación B). El valor de sustratos específicos (entre ellos los ácidos grasos ω -3), no está probado en pacientes con colitis ulcerosa (grado de recomendación B)¹⁸⁹.

Deben utilizarse emulsiones lipídicas con menor cantidad de ácidos grasos ω -6 que la contenida en las derivadas únicamente de la soja cuando el enfermo padece **cirrosis hepática o esteatohepatitis alcohólica** (grado de recomendación C)¹⁹⁰.

Cuando se necesita **NP domiciliaria** durante más de 6 meses, la provisión de lípidos iv no debe exceder 1 g/kg/día. Los requerimientos de ácidos grasos esenciales son 7-10 g (14-20 g de LCT de soja o 30-40 g de LCT de soja/aceite de oliva). Las emulsiones MCT/LCT y las enriquecidas con aceite de pescado también parecen ser seguras y efectivas (grado de recomendación C)¹⁹¹.

Los **pacientes oncológicos no quirúrgicos** pueden beneficiarse de un elevado aporte de kcal no proteicas en forma de lípidos (50%) si presentan caquexia y necesitan NP de forma prolongada (grado de recomendación C)¹⁹².

La NP cuya fuente principal de energía es la glucosa, supone una carga respiratoria de CO₂ en el paciente con **EPOC estable**. Así, la NP debería orientarse hacia los lípidos como fuente de energía. Pero no hay evidencia suficiente para recomendar sustratos lipídicos específicos. (grado de recomendación B)¹⁹³.

Por lo tanto, los estudios y las evidencias recogidas en las guías de práctica clínica se han entrado sobre todo en los enfermos de UCI y quirúrgicos, pero todavía quedan muchas lagunas de conocimiento en la práctica asistencial cotidiana de los pacientes agudos que requieren NP fuera de las Unidades de Críticos. Del mismo modo, los beneficios clínicos de las emulsiones enriquecidas en aceite de pescado, comparados con los producidos tras el empleo de fórmulas con una alta proporción de aceite de oliva han sido poco explorados.

2.-HIPÓTESIS Y OBJETIVOS

2.1.-Estudio principal: Efectividad de dos objetivos de control glucémico en hiperglucemia asociada a nutrición parenteral en pacientes no críticos

2.1.1.-Hipótesis conceptual

Un control intensivo de glucemia (<140 mg/dL) frente a un control más laxo (< 200 mg/dL) resulta efectivo en la disminución de la morbi-mortalidad hospitalaria y de la estancia media.

2.1.2.-Objetivo principal

-Comparar la efectividad de un control intensivo de glucemia (<140 mg/dL –100-140 mg/dl-) frente a un control convencional (<200 mg/dL–120-200 mg/dl-) en cuanto a morbi-mortalidad y estancia media en pacientes no críticos con NP.

2.1.3.-Objetivos secundarios

Describir y comparar con las dos metas de tratamiento:

- Control glucémico conseguido
- Variabilidad glucémica asociada
- Seguridad en cuanto a incidencia de hipoglucemia (definida como glucemia < 80 mg/dL)
- Cumplimiento de prescripción por parte de enfermería
- Trigliceridemia, proteína C reactiva (PCR) y perfil hepático
- Duración de la NP
- Tiempo desde el alta hospitalaria hasta el reingreso
- Mortalidad 3 meses después del alta hospitalaria

2.2.- Subestudio 1: Estudio comparativo de dos protocolos de infusión de insulina intravenosa (bolsa o infusión continua mediante bomba) en hiperglucemia asociada a nutrición parenteral en pacientes no críticos (estudio multicéntrico)

Se trata de una ampliación del estudio previo con muestras de pacientes procedentes de otros hospitales españoles (Complejo Asistencial Universitario de León, Hospital Gregorio Marañón de Madrid, Hospital Carlos Haya de Málaga).

2.2.1.-Hipótesis conceptual

La pauta de insulina iv en bomba es más efectiva que la insulina iv en la bolsa de NP para conseguir objetivos óptimos de control glucémico en pacientes no críticos que sufren hiperglucemia asociada a la NP.

2.2.1.-Objetivo principal

-Comparar la efectividad de dos pautas de administración de insulina intravenosa (dentro de la bolsa de NP o a través de bomba de infusión iv independiente de la bolsa de NP) sobre el control de la glucemia capilar en la hiperglucemia asociada al empleo de NP en enfermos no críticos.

2.2.2.-Objetivos secundarios

-Comparar la efectividad de ambas pautas de insulinización en cuanto a estancia media, duración de la NP, infecciones, mortalidad intrahospitalaria, 30 y 90 días después del inicio de NP y reingresos 30 y 90 días tras el alta

-Describir la seguridad de los dos tratamientos relativa a incidencia de hipoglucemia (< 70 mg/dl).

2.3.- Subestudio 2: Evolución clínica con tres emulsiones lipídicas en nutrición parenteral en pacientes no críticos.

2.3.1.-Hipótesis conceptual

Las emulsiones lipídicas de nueva generación (Clinoleic® y Smoflipid®) pueden aportar beneficios clínicos sobre estancia media, mortalidad, reingresos, PCR y perfil hepático comparadas con emulsiones con alto porcentaje de triglicéridos derivados de la soja (Structolipid®).

2.3.2.-Objetivo principal

-Comparar la efectividad de tres emulsiones lipídicas (Clinoleic®, Structolipid® y Smoflipid®) sobre morbi-mortalidad y estancia media en pacientes no críticos con NP.

2.3.3.-Objetivos secundarios

Describir y comparar con las tres emulsiones lipídicas:

-Control glucémico conseguido y variabilidad glucémica asociada

-Trigliceridemia, PCR y perfil hepático

-Duración de la NP

- Tiempo desde el alta hospitalaria hasta el reingreso
- Mortalidad 3 meses después del alta hospitalaria

3.-MATERIAL Y MÉTODOS

3.2.-Diseño del estudio principal: Efectividad de dos objetivos de control glucémico en hiperglucemia asociada a nutrición parenteral en pacientes no críticos

Estudio de intervención basado en cambio de práctica clínica habitual, prospectivo y analítico.

3.2.1.-Muestra

Durante el periodo de estudio se incluyó a todos los pacientes no críticos, que cumplieran los criterios de inclusión, y que requirieron NP durante su estancia hospitalaria, según la práctica clínica habitual, en el Hospital Clínico San Carlos de Madrid durante 13 meses.

Estimación del tamaño muestral: Para un tamaño esperado del efecto de -8 días en la estancia hospitalaria en el grupo de control glucémico intensivo, considerando una desviación estándar del mismo parámetro de 26,7 días, un valor α bilateral de 0,05 y un valor β de 0,20, se estimaron necesarios 174 sujetos por grupo.

Criterios de inclusión:

- Pacientes mayores de 18 años de edad.
- Necesidad de NP durante su estancia en una Unidad de Hospitalización diferente a Críticos, según práctica clínica habitual.

Criterios de exclusión:

- Pacientes menores de 18 años.
- NP requerida más de 72 horas dentro de la Unidad de Críticos durante el periodo de estudio.
- Historia de DM con tratamiento farmacológico antes del ingreso.

3.1.2.-Fases de estudio

Durante seis meses se recogieron de forma prospectiva las variables demográficas, antropométricas, analíticas y clínicas objeto de estudio en todos los pacientes que de forma sucesiva requirieron NP. Durante esta fase se mantuvo el objetivo de control glucémico convencional (< 200 mg/dL; grupo control **-C-**), según práctica clínica habitual en el hospital

(Anexo I –50 unidades de insulina diluidas en 250 mL de suero salino isotónico -0,2 UI/mL- a administrar mediante bomba; determinación de glucemia capilar cada 8 horas).

Tras este periodo se modificaron las pautas de control glucémico hacia un objetivo más estricto (< 140 mg/dL; grupo de intervención –I-; Anexo II), utilizando la misma dilución de insulina, pero aumentando la frecuencia de determinación de glucemia capilar –cada 6 horas-.

La nueva recogida de variables, de forma prospectiva, se realizó tras un mes de entrenamiento del personal de enfermería de planta, con la inclusión de todos los pacientes que requirieron NP en este periodo. A partir de este momento, el estudio se prolongó el tiempo necesario hasta alcanzar el tamaño muestral calculado.

En los dos periodos se mantuvo la práctica habitual en la preparación de la NP. Tras la valoración de cada paciente, se transmitieron las órdenes de prescripción al Servicio de Farmacia ajustando la cantidad de aminoácidos, glucosa, lípidos, electrolitos, oligoelementos y vitaminas a las características individuales. Se emplearon fórmulas individualizadas y comerciales, siempre tricamerales, con todos los nutrientes en una sola bolsa. Sin embargo, por cambio en la comercialización de una de las mezclas de NP al iniciar el periodo de tratamiento intensivo, se dejó de disponer de lípidos estructurados (en la gama Structokabiven®), que se modificaron por emulsiones MCT/LCT con aceite de pescado (gama Smofkabiven®).

3.1.3.-Variables estudiadas

-Edad: (años cumplidos) en el momento de la prescripción de la NP (calculada como la diferencia entre la fecha de nacimiento y la fecha de inicio de la NP)

-Sexo: (0=Mujer; 1 = Hombre)

-Peso (Kg): determinado mediante báscula en ropa ligera y sin zapatos –modelo variable según Unidad de Hospitalización; precisión ± 100 g-, recogido del peso reciente referido por el paciente, o estimado a partir de fórmulas predictivas derivadas de los valores de circunferencia braquial –CB- (cm), pliegue tricipital –PT- (cm), talón-rodilla –TR- (cm) y circunferencia de la pierna –CP- (cm), de la siguiente manera:

Peso en mujeres: $(CB \times 0,98) + (CP \times 1,27) + (PT \times 0,4) + (TR \times 0,87) - 62,35$

Peso en hombres: $(CB \times 1,37) + (CP \times 0,98) + (PT \times 0,37) + (TR \times 1,16) - 81,69$

Calculadora de la herramienta: Nutrición-Interactiva 1.1 (disponible en <http://www.seen.es/nutricion-interactiva/rodilla.html>)

77

-Talla (m): estudiada con estadiómetro –modelo variable según Unidad de Hospitalización; precisión $\pm 0,001$ m-, referida por el paciente, o estimada a partir de las fórmulas de la medida del segmento talón-rodilla –TR- (método de Chumlea)¹⁹⁴.

Talla en mujeres (cm): $(1,83 \times TR) - (0,24 \times \text{edad}) + 84,88$

Talla en hombres (cm): $(2,02 \times TR) - (0,04 \times \text{edad}) + 64,19$

Calculadora de la herramienta: Nutrición-Interactiva 1.1 (disponible en <http://www.seen.es/nutricion-interactiva/rodilla.html>)

-IMC (Kg/m^2): calculado con la fórmula: $\text{Peso} - \text{Kg} / \text{talla}^2 - \text{m}^2$.

-Servicio hospitalario de procedencia del paciente (Sistema de información centralizado **HPHis®**): 1 Cirugía, 2 Oncología, 3 Digestivo, 4 Hematología, 5 Medicina Interna, 6 Ginecología y Obstetricia, 7 Traumatología, 8 Urología, 9 Geriatria, 10 Nefrología.

-Motivo de la prescripción de la NP (registro en historia clínica): 2 Cirugía tracto digestivo, 3 Diarrea, 4 Fístula, 5 Hemorragia Digestiva, 7 Íleo paralítico, 9 Mucositis, 10 y 11 Obstrucción intestinal, 12 Reposo intestinal (no especificado), 13 Disfagia, 14 Vómitos. Otros: 1 Anorexia, 6 Hipercatabolismo, 53 Colitis isquémica/Trombosis mesentérica, 72 Esofagitis isquémica.

-Determinaciones analíticas basales (antes del inicio de la NP):

- **Glucosa plasmática basal –laboratorio central- (mg/dL ; ayunas):** Autoanalizador AU 600 Beckman Coulter®: método de glucosa-hexoquinasa.
- **Triglicéridos plasmáticos (mg/dL ; ayunas):** Autoanalizador AU 5800 Beckman Coulter®: prueba colorimétrica enzimática (GPO-PAP –lipasa-glicerolfosfato oxidasa-peroxidasa).
- **Alanina aminotransferasa –ALT- (UI/L):** Cinética. Método de referencia de IFCC (*International Federation of Clinical Chemistry*). UV sin P5P (piridoxal fosfato).

- **Aspartato aminotransferasa –AST-** (UI/L): Cinética. Método de referencia de IFCC (*International Federation of Clinical Chemistry*). UV sin P5P (piridoxal fosfato).
- **Gamma-glutamil transpeptidasa –GGT-** (UI/L): Cinética colorimétrica. Método de referencia de IFCC (*International Federation of Clinical Chemistry*). γ -glutamil-3-carboxi-4-nitroanilida.
- **Fosfatasa alcalina** (UI/L): Cinética colorimétrica. PNPP (p-nitrofenilfosfato)-AMP.
- **Bilirrubina total** (mg/dL): Colorimétrica. DCD (dicloroanilina diazoada)

-Tratamiento con corticosteroides antes y/o durante la infusión de NP: 0 No, 1 Sí.

-Tratamiento con somatostatina antes y/o durante la infusión de NP: 0 No, 1 Sí.

-Composición de la NP:

- **Kcal diarias infundidas (Kcal/día):** suma de las Kcal aportadas con los macronutrientes infundidos (g de aminoácidos x 4 + g de glucosa x 4 + g de lípidos x 10). Cálculo final a través de la media aritmética de las Kcal infundidas diariamente.
- **Kcal diarias ajustadas por peso corporal** (Kcal/kg de peso/día)
- **Gramos de Nitrógeno (N) infundidos cada día** (g/día). Cálculo final a través de la media aritmética de los g de N infundidos diariamente.
- **Gramos de aminoácidos infundidos cada día** (g/día), calculados a partir de los g de N diarios: g de N x 6,25.
- **Gramos de aminoácidos diarios ajustados por peso corporal** (g de aminoácidos/kg de peso/día)
- **Gramos de glucosa infundida cada día** (g/día). Cálculo final a través de la media aritmética de los g de glucosa infundidos diariamente.
- **Cantidad de glucosa ajustada por peso corporal y por tiempo** (mg de glucosa/ Kg de peso/ minuto): Calculada con la fórmula: g de glucosa x 1000/ peso corporal –kg-/ 1440 minutos en 24 horas.
- **Gramos de lípidos infundidos cada día** (g/día): Cálculo final a través de la media aritmética de los g de lípidos infundidos diariamente.

- **Gramos de lípidos diarios ajustados por peso corporal** (g de lípidos/kg de peso/día)
- **Emulsión lipídica empleada:**
 - a. **Clinoleic®:** Triglicéridos con ácidos grasos de cadena larga (LCT): 100% (80% aceite de oliva, 20% soja); AGS 14%/AGMI 66%/AGPI 20%; $\omega 6/\omega 3$ 9; sin EPA/DHA. 0 No, 1 Sí
 - b. **Smoflipid®:** Triglicéridos con ácidos grasos de cadena media (MCT)/LCT: 30% (coco)/70% (30% soja, 25% oliva, 15% pescado); AGS 40%/AGMI 29%/AGPI 25,5%; $\omega 6/\omega 3$ 2,5; con EPA/DHA. 0 No, 1 Sí
 - c. **Structolipid®:** Lípidos estructurados; MCT/LCT: 36% coco/64% soja; AGS 46%/AGMI 14%/AGPI 40%; $\omega 6/\omega 3$ 7; sin EPA/DHA. 0 No, 1 Sí

-Variables relacionadas con el control glucémico:

- **Glucemia capilar (mg/dL):** *FreeStyle Freedom Lite®* (Abbott). Sensor electroquímico colorimétrico. Error medio 0,3 mg/dl; 98% de las medidas \pm 20% del estándar de referencia¹⁹⁵. Se recogieron las medias aritméticas diarias de cada paciente (de media 3 en el grupo C y 4 en el grupo I; un número mayor de determinaciones se realizó en pacientes con valores de glucemia capilar fuera del rango –número total no introducido en base de datos-)
- **Diferencia entre la glucemia capilar máxima y la mínima durante el seguimiento en cada paciente –Rango- (mg/dL):** Glucemia capilar máxima-Glucemia capilar mínima.
- **Media de la glucemia capilar de cada paciente (mg/dL):** media aritmética de las glucemias capilares medias diarias en cada caso.
- **DE de la media de la glucemia capilar de cada paciente (mg/dL):** Raíz cuadrada de la varianza de la media de la glucemia capilar individual de cada paciente.
- **DE de la media de la glucemia capilar de cada paciente tras transformación logarítmica de esta (mg/dL) –con el fin de normalizar su distribución-:** Raíz cuadrada de la varianza de la media del ln de la glucemia capilar individual de cada paciente.
- **CV de la glucemia capilar (%):** DE/media de la glucemias capilares de cada paciente durante el tiempo de tratamiento con NP.

- **CV de la glucemia capilar tras transformación logarítmica de esta –con el fin de normalizar su distribución- (%):** DE/media de los ln de las glucemias capilares de cada paciente durante el tiempo de tratamiento con NP.
- **Media de la tasa de cambio absoluto de Glucemia capilar en cada paciente (mg/h):** Calculada con la fórmula: $1/n * \sum |Glui - Glui+1| / (ti+1 - ti)$, donde n es el número de pares analizados, Glui y Glui+1 el valor de dos glucemias capilares consecutivas y ti+1 — ti la diferencia horaria entre ambas determinaciones. Dada la programación de recogida de datos, estos valores solo pudieron calcularse con diferencias de 24 horas.
- **Tratamiento con insulina:** 0 No, 1 Sí.
- **Fecha de inicio del tratamiento con insulina**
- **Insulina infundida por hora (U/h):** Calculada con la fórmula: ritmo de infusión de insulina (ml/h) x 0,2.
- **Adherencia a la pauta de control glucémico por enfermería:** En función del cumplimiento del horario de control de glucemia capilar prescrito: 0 No, 1 Sí.
- **Adherencia a la pauta de inicio de tratamiento con insulina por enfermería:** En función del cumplimiento de inicio de insulinización prescrito según el objetivo de glucemia capilar establecido en cada caso: 0 No, 1 Sí.
- **Fecha en alcanzar objetivos de control glucémico** (por debajo de 200 mg/dL en C o por debajo de 140 mg/dL en I en la medida de glucemia capilar) de forma mantenida.
- **Días hasta conseguir objetivos de control glucémico**, calculados mediante la diferencia entre la fecha en alcanzar los objetivos y la fecha de inicio de la NP.
- **Días hasta conseguir objetivos de control glucémico**, calculados mediante la diferencia entre la fecha en alcanzar los objetivos y la fecha de inicio del seguimiento por parte del equipo de Nutrición.
- **Glucosa plasmática media (mg/dL) –laboratorio central-:** (glucemia plasmática basal + \sum glucemias plasmáticas durante el seguimiento con NP)/número total de determinaciones plasmáticas realizadas.

- **Glucosa plasmática media –laboratorio central- durante el seguimiento con NP (mg/dL):** sin considerar la glucosa plasmática basal -Σglucemias plasmáticas durante el seguimiento/número total de determinaciones plasmáticas realizadas solo durante el seguimiento con NP-.
- **Aumento de la glucosa plasmática –laboratorio central- durante el seguimiento (mg/dL):** Máxima glucemia plasmática durante el seguimiento con NP - Glucemia plasmática previa al inicio de la NP.
- **Hipoglucemia** (glucemia capilar o plasmática < 80 mg/dl en algún momento del seguimiento con NP): 0 No, 1 Sí.

-Variables relacionadas con los eventos clínicos:

- **Fecha de inicio de la NP:** en planta de hospitalización (día de la primera prescripción en planta de hospitalización)
- **Fecha de fin de la NP:** en planta de hospitalización (día en el que se interrumpe la prescripción de la NP)
- **Duración de la NP (días):** calculada como la diferencia entre la fecha de fin de la NP y la fecha de inicio de la NP.
- **Fecha de ingreso en el hospital:** (Sistema de información centralizado **HPHis®**)
- **Fecha de alta en el hospital:** (Sistema de información centralizado **HPHis®**)
- **Estancia media hospitalaria (días):** calculada como la diferencia entre la fecha de alta en el hospital y la de ingreso.
- **Número de cultivos positivos durante el ingreso** (orina, sangre, heces, herida quirúrgica, esputo): valor absoluto.
- **Número de complicaciones sin cultivos positivos durante el ingreso:** valor absoluto. Las recogidas en el informe de alta. Describas: Infección de la herida quirúrgica sin cultivo, seroma, absceso de pared, fístula, fuga, colección intraabdominal, dehiscencia de sutura, evisceración, eventración, atonía gástrica, íleo adinámico, úlceras por presión, hemorragia digestiva, hematoma periesplénico, pericarditis, edema agudo de pulmón, tromboembolismo pulmonar, derrame pleural, atelectasia, insuficiencia respiratoria, neumotórax, infección urinaria sin cultivo, infección asociada a catéter sin cultivo, insuficiencia renal aguda, uropatía obstructiva, insuficiencia hepática, descompensación hepática, pancreatitis aguda, ACV, arritmia cardíaca, trombosis venosa profunda asociada a catéter, embolismo de colesterol y

necrosis distal, mucosa isquémica en ostomía, fallo multiorgánico, *shock*, cardiopatía isquémica, diarrea sin coprocultivo positivo, quiste pancreático, retención urinaria, agranulocitosis, neumoperitoneo, pancitopenia, infarto esplénico y hematoma frontoparietal.

- **Infecciones durante el ingreso:** 0 No, 1 Sí.
- **Muerte intrahospitalaria:** Sistema de información centralizado **HPHis®** 0 No, 1 Sí.
- **Reingreso en el hospital:** Sistema de información centralizado **HPHis®** (consulta en enero de 2013) 0 No, 1 Sí.
- **Fecha de reingreso:** Sistema de información centralizado **HPHis®**
- **Días hasta reingreso:** Fecha de reingreso – Fecha de alta del ingreso con NP
- **Mediana de tiempo libre de reingreso (días):** Tiempo en el que permanecen sin reingreso el 50% de los supervivientes del primer ingreso en cada grupo (tablas de supervivencia; ver métodos estadísticos).
- **Supervivencia a tres meses desde el inicio de la NP:** 1 No, 0 Sí. Consulta del Índice Nacional de Defunciones (http://www.msssi.gob.es/estadEstudios/estadisticas/estadisticas/estMinisterio/IND_TipoDifusion.htm; con permiso) en mayo de 2015.
- **Media de PCR durante el seguimiento (mg/dL):** (PCR plasmática basal + Σ PCR plasmática durante el seguimiento)/número de determinaciones de PCR realizadas durante el mismo.
- **Trigliceridemia media (mg/dL):** (triglicéridos plasmáticos basales + Σ triglicéridos plasmáticos durante el seguimiento)/número de determinaciones de triglicéridos realizadas durante el mismo.
- **ALT media (UI/L):** (ALT plasmática basal + Σ ALT plasmática durante el seguimiento)/número de determinaciones de ALT realizadas durante el mismo.
- **AST media (UI/L):** (AST plasmática basal + Σ AST plasmática durante el seguimiento)/número de determinaciones de AST realizadas durante el mismo.
- **GGT media (UI/L):** (GGT plasmática basal + Σ GGT plasmática durante el seguimiento)/número de determinaciones de GGT realizadas durante el mismo.
- **Fosfatasa alcalina media (UI/L):** (fosfatasa alcalina plasmática basal + Σ fosfatasa alcalina plasmática durante el seguimiento)/número de determinaciones de fosfatasa alcalina realizadas durante el mismo.

- **Bilirrubina media (mg/dL):** (bilirrubina plasmática basal + Σ bilirrubina plasmática durante el seguimiento)/número de determinaciones de bilirrubina realizadas durante el mismo.
- **Trigliceridemia media durante el seguimiento (mg/dL):** Σ triglicéridos plasmáticos durante el seguimiento/número de determinaciones de triglicéridos realizadas durante el mismo.
- **ALT media durante el seguimiento (UI/L):** Σ ALT plasmática durante el seguimiento/número de determinaciones de ALT realizadas durante el mismo.
- **AST media durante el seguimiento (UI/L):** Σ AST plasmática durante el seguimiento/número de determinaciones de AST realizadas durante el mismo.
- **GGT media durante el seguimiento (UI/L):** Σ GGT plasmática durante el seguimiento/número de determinaciones de GGT realizadas durante el mismo.
- **Fosfatasa alcalina media durante el seguimiento (UI/L):** Σ fosfatasa alcalina plasmática durante el seguimiento/número de determinaciones de fosfatasa alcalina realizadas durante el mismo.
- **Bilirrubina media durante el seguimiento (mg/dL):** Σ bilirrubina plasmática durante el seguimiento/número de determinaciones de bilirrubina realizadas durante el mismo.
- **Aumento de la trigliceridemia plasmática durante el seguimiento (mg/dL):** Máxima trigliceridemia durante el seguimiento con NP - Trigliceridemia previa al inicio de la NP.
- **Aumento de ALT durante el seguimiento (UI/L):** Máxima ALT durante el seguimiento con NP - ALT previa al inicio de la NP.
- **Aumento de AST durante el seguimiento (UI/L):** Máxima AST durante el seguimiento con NP - ALT previa al inicio de la NP.
- **Aumento de GGT durante el seguimiento (UI/L):** Máxima GGT durante el seguimiento con NP - GGT previa al inicio de la NP.
- **Aumento de fosfatasa alcalina durante el seguimiento (UI/L):** Máxima fosfatasa alcalina durante el seguimiento con NP - fosfatasa alcalina previa al inicio de la NP.
- **Bilirrubina media durante el seguimiento (mg/dL):** Máxima bilirrubina durante el seguimiento con NP - bilirrubina previa al inicio de la NP.

3.1.4.-Análisis estadístico

Las variables continuas se describen con medias (DE) o con medianas (rango intercuartílico – RI) en función de su distribución (estudio de normalidad con el test de Kolmogorov Smirnov). Las variables categóricas se muestran con sus rangos de frecuencias absolutas y relativas.

La comparación de variables categóricas se realizó con Chi cuadrado o con el test exacto de Fisher –si un 25% de las casillas presentaban un recuento esperado inferior a 5; programa Stata® para tablas de contingencia de más de 2x2-.

Para las comparaciones entre grupos se empleó T de Student para muestras independientes o U de Mann-Whitney, en función de la distribución de las variables.

La media de glucemia capilar de cada paciente se transformó mediante cálculo logarítmico (ln media de glucemia capilar) para poder aplicar los parámetros de tendencia central (DE y CV de la glucemia capilar) en el estudio de la variabilidad glucémica.

El análisis multivariante (regresión lineal múltiple) se empleó para ajustar las asociaciones significativas observadas entre la asignación a un grupo de control glucémico y los eventos clínicos estudiados. En este se incluyeron las variables que en el análisis univariante mostraron valores de significación relevantes ($p < 0,2$). Se realizó transformación logarítmica de las variables dependientes en los modelos en los que no se cumplía el supuesto de homocedasticidad (varianzas iguales) de los residuos de las variables independientes. Esta situación se produjo con la estancia media (ln estancia media). Se comprobó además que el resto de supuestos del análisis de regresión lineal se satisfacían (relación de linealidad entre variables –gráficos parciales-, independencia –estadístico de Durbin Watson- y normalidad – histogramas y gráficos de probabilidad normal- de los residuos).

Se realizó un análisis de supervivencia para estudiar la relación entre las probabilidades de sobrevivir o de reingresar en función de la asignación al grupo (curvas de Kaplan-Meier; estadístico de Breslow –con la intención de dar más peso a los eventos acaecidos prematuramente-).

Los análisis se repitieron eliminando los valores extremos de las variables dependientes estudiadas (estancia media) y por subgrupos de pacientes quirúrgicos y no quirúrgicos.

Se empleó el programa estadístico SPSS 22.0.

3.2.- Diseño del subestudio 1: Estudio comparativo de dos protocolos de infusión de insulina intravenosa (bolsa o infusión continua mediante bomba) en hiperglucemia asociada a nutrición parenteral en pacientes no críticos (estudio multicéntrico)

Estudio multicéntrico, prospectivo, descriptivo, analítico.

85

3.2.1.-Muestra

La muestra procedió de dos estudios: De cohortes prospectivo **-Prevalencia de hiperglucemia y diabetes en pacientes no críticos con Nutrición Parenteral en España: estudio Multicéntrico-** y de la rama de tratamiento intensivo del estudio principal descrito previamente. En el grupo de tratamiento con insulina intravenosa a través de bomba de infusión se incluyeron todos los pacientes del Hospital Clínico San Carlos que requirieron insulina en ambos estudios. En el grupo de tratamiento con insulina intravenosa en la bolsa de NP se incluyó a los sujetos que requirieron insulina en los Hospitales Complejo Asistencial Universitario de León, Gregorio Marañón de Madrid y Carlos Haya de Málaga. Ambos estudios, aunque separados en el tiempo, se han centrado en pacientes no críticos, con un objetivo de control glucémico similar (< 140 mg/dl), sin embargo, la definición de hipoglucemia ha sido diferente (< 70 mg/dl en el estudio multicéntrico y < 80 mg/dl en el estudio de dos objetivos de control glucémico).

Estimación del tamaño muestral: Al tratarse de un análisis de dos estudios con variables recogidas de forma prospectiva, pero analizadas retrospectivamente, no se realizó una estimación *a priori* del tamaño muestral. Se utilizaron los casos disponibles en las bases de datos fusionadas, asumiendo que se trataba de una muestra representativa de la población que desarrolla hiperglucemia cuando se requiere NP.

Brevemente, los objetivos y la metodología del estudio multicéntrico pueden resumirse como sigue:

Objetivos primarios

-Conocer la prevalencia de alteraciones del metabolismo hidrocarbonado y de diabetes en los pacientes que reciben NPT en las plantas de hospitalización (no de cuidados intensivos) en los hospitales españoles (previo al inicio de la NPT).

-Conocer la prevalencia de hiperglucemia de estrés o por diabetes en los pacientes que reciben NPT en las plantas de hospitalización (no de cuidados intensivos) de los hospitales españoles.

Objetivos secundarios

-Conocer los factores de riesgo asociados a la prevalencia de hiperglucemia en pacientes que reciben NPT.

-Describir las pautas de tratamiento habituales de la hiperglucemia en pacientes que reciben NPT en las plantas de hospitalización de los hospitales españoles.

-Describir el grado de control glucémico en pacientes con NPT.

-Valorar la estancia media y la mortalidad en pacientes con y sin diabetes o hiperglucemia de estrés durante la NPT.

Criterios de inclusión

En los centros participantes, y durante un periodo de doce meses de reclutamiento (noviembre 2009 - diciembre de 2010), se recogieron todos los pacientes en planta de hospitalización (no de cuidados intensivos) en los que se inició una NPT (la que cubriría más del 70% de los requerimientos estimados diarios por vía parenteral). También se incluyeron los pacientes que, tras haber iniciado la NP en la Unidad de Cuidados Intensivos en un plazo como máximo de 48 horas previas al ingreso en la planta de hospitalización, necesitaron mantenerla.

Criterios de exclusión

-Pacientes de Cuidados Intensivos.

-Pacientes a los que se prescribió la NP en la Unidad de Cuidados Intensivos en un plazo superior a las 48 horas previas al ingreso en la planta de hospitalización.

-NP de duración igual o menor a 48 horas en planta.

-NP intradialítica.

-NP hipocalórica (no total)

-Pacientes menores de 14 años o gestantes.

3.2.2.-Protocolo final del estudio

Se realizó el estudio ampliado, fusionando en la misma base de datos los pacientes que requirieron insulina en el grupo I del Hospital Clínico San Carlos, y los que también resultaron insulinizados en el estudio multicéntrico (de los cuatro hospitales mencionados).

Cada hospital aplicó su propio protocolo de insulinización según práctica clínica habitual:

-Hospital Carlos Haya de Málaga: En presencia de DM se introducen 1-2 UI de insulina regular por cada 10 g de glucosa en la bolsa de NP -0,5-1 UI si el paciente no es diabético-. Se prescribe una pauta de insulina regular sc de rescate si las glucemias capilares están elevadas. Al día siguiente se suman 2/3 de la insulina administrada por vía sc a las ya contenidas dentro de la NP.

-Complejo Asistencial Universitario de León: Se agregan a la mezcla de NP 0,1 UI de insulina regular por cada g de glucosa, y se pauta un control de glucemia capilar con dosis correctora de insulina regular sc. Diariamente se suman 2/3 de la insulina requerida por vía sc a la bolsa de NP.

-Hospital Gregorio Marañón de Madrid: Control inicial de glucemia capilar cada 6 horas con pauta de insulina regular de rescate sc. Si se precisa insulina se añade el 50% de los requerimientos de las 24 horas previas a la bolsa de NP (insulina regular). Se mantiene la pauta de control con insulina regular de rescate sc si es necesario.

3.2.3.-Variables estudiadas

Se utilizaron las variables comunes a los dos estudios, fusionando las bases de datos.

-Edad: (años cumplidos) en el momento de la prescripción de la NP (calculada como la diferencia entre la fecha de nacimiento y la fecha de inicio de la NP)

-Sexo: (0=Mujer; 1 = Hombre)

-Peso (Kg): Ver descripción en Material y Métodos del estudio principal.

-Talla (m): Ver descripción en Material y Métodos del estudio principal.

-IMC (Kg/m²): calculado con la fórmula: $\text{Peso (Kg)} / \text{talla}^2 \text{ (m}^2\text{)}$.

-Patología principal: 1 Quirúrgica (oncológica o no), 2 Oncológica, 3 Digestiva médica, 4 Sepsis/infección.

-Composición de la NP:

- **Kcal diarias infundidas (Kcal/día):** suma de las Kcal aportadas con los macronutrientes infundidos (g de aminoácidos x 4 + g de glucosa x 4 + g de lípidos x 10). Cálculo final a través de la media aritmética de las Kcal infundidas diariamente.
- **Kcal diarias ajustadas por peso corporal (Kcal/kg de peso/día)**
- **Gramos de aminoácidos diarios (g de N x 6,25) ajustados por peso corporal (g de aminoácidos/kg de peso/día).** Cálculo final de aminoácidos a través de la media aritmética de los aminoácidos infundidos cada día.
- **Gramos de glucosa infundida cada día (g/día).** Cálculo final a través de la media aritmética de los g de glucosa infundidos diariamente.
- **Cantidad de glucosa ajustada por peso corporal y por tiempo (mg de glucosa/ Kg de peso/ minuto):** Calculada con la fórmula: g de glucosa x 1000/ peso corporal –kg-/ 1440 minutos en 24 horas.
- **Gramos de lípidos infundidos cada día (g/día):** Cálculo final a través de la media aritmética de los g de lípidos infundidos diariamente.
- **Gramos de lípidos diarios ajustados por peso corporal (g de lípidos/kg de peso/día)**

-Variables relacionadas con el control glucémico:

- **Media de insulina administrada en 24 horas (U/día):** Σ insulina diaria/días con tratamiento insulínico.
- **Media de insulina administrada por hora (U/h):** Media de insulina administrada en 24 horas/ 24.
- **Media de insulina diaria administrada ajustada por peso corporal (U/kg):** Media de insulina administrada en 24 horas/ peso corporal (kg).
- **Media de insulina diaria administrada por g de glucosa (U/g de glucosa):** Media de insulina administrada en 24 horas/ media de glucosa infundida con la NP (g).

- **Glucemia capilar (mg/dL):** Se recogieron las medias aritméticas diarias de cada paciente (de media 4 en toda la muestra; un número mayor de determinaciones se realizó en pacientes con valores de glucemia capilar fuera del rango –número total no introducido en base de datos-).
- **Media de la glucemia capilar de cada paciente (mg/dL):** media aritmética de las glucemias capilares medias diarias en cada caso.
- **DE de la media de la glucemia capilar de cada paciente (mg/dL):** Raíz cuadrada de la varianza de la media de la glucemia capilar individual de cada paciente.
- **CV de la glucemia capilar (%):** DE/media de la glucemias capilares de cada paciente durante el tiempo de tratamiento con NP. Se excluyeron los casos insulinizados en el Hospital Clínico San Carlos fuera del estudio multicéntrico. En este estudio, la variabilidad se estimó comparando las medias de todas las glucemias de la misma hora a lo largo del seguimiento (media de glucemias 8:00 h vs 13:00 h vs 20:00 h vs 24:00 h), mientras que en el estudio sobre dos objetivos de control glucémico del Hospital Clínico San Carlos, la variabilidad de contrastó cada 24 horas (media de glucemias día 1 vs día 2 vs...).
- **Número de días con glucemia capilar > 140 mg/dl**
- **Hipoglucemia** (glucemia capilar o plasmática < 70 mg/dl en algún momento del seguimiento con NP): 0 No, 1 Sí.

-Variables relacionadas con los eventos clínicos:

- **Fecha de inicio de la NP:** en planta de hospitalización (día de la primera prescripción en planta de hospitalización)
- **Fecha de fin de la NP:** en planta de hospitalización (día en el que se interrumpe la prescripción de la NP)
- **Duración de la NP (días):** calculada como la diferencia entre la fecha de fin de la NP y la fecha de inicio de la NP.
- **Fecha de ingreso en el hospital:** (Sistemas de información de cada hospital).
- **Fecha de alta en el hospital:** (Sistemas de información de cada hospital).
- **Estancia media hospitalaria (días):** calculada como la diferencia entre la fecha de alta en el hospital y la de ingreso.

- **Infecciones durante el ingreso:** 0 No, 1 Sí.
- **Muerte intrahospitalaria:** Sistemas de información de cada hospital 0 No, 1 Sí.
- **Reingreso en el hospital:** Sistemas de información de cada hospital (consulta en enero de 2013) 0 No, 1 Sí.
- **Fecha de reingreso:** Sistemas de información de cada hospital (valorado 3 meses después del alta de cada paciente).
- **Días hasta reingreso:** Fecha de reingreso – Fecha de alta del ingreso con NP.
- **Mediana de tiempo libre de reingreso (días):** Tiempo en el que permanecen sin reingreso el 50% de los supervivientes del primer ingreso en cada grupo (tablas de supervivencia; ver métodos estadísticos).
- **Supervivencia a tres meses desde el inicio de la NP:** 1 No, 0 Sí. Consulta del Índice Nacional de Defunciones (http://www.msssi.gob.es/estadEstudios/estadisticas/estadisticas/estMinisterio/IND_TipoDifusion.htm; con permiso) en diciembre de 2013.

3.2.4.-Análisis estadístico

Las variables continuas se describen con medias (DE) o con medianas (rango intercuartílico – RI) en función de su distribución. Las variables categóricas con sus rangos de frecuencias absolutas y relativas.

La comparación de variables categóricas se realizó con Chi cuadrado o con el test exacto de Fisher –si un 25% de las casillas presentaban un recuento esperado inferior a 5; programa Stata® para tablas de contingencia de más de 2x2-.

Para las comparaciones entre grupos se empleó T de Student para muestras independientes o U de Mann-Whitney, en función de la distribución de las variables.

Se realizó un análisis de supervivencia para estudiar la relación entre las probabilidades de sobrevivir o de reingresar en función del tipo de tratamiento insulínico (curvas de Kaplan-Meier; estadístico de Breslow –con la intención de dar más peso a los eventos acaecidos prematuramente-).

Se empleó el programa estadístico SPSS 22.0.

3.3.- Diseño del subestudio 2: Evolución clínica con tres emulsiones lipídicas en nutrición parenteral en pacientes no críticos.

Estudio retrospectivo, descriptivo, analítico.

3.3.1.- Muestra

Estimación del tamaño muestral: Al tratarse de un análisis retrospectivo de un estudio con variables recogidas de forma prospectiva, no se realizó una estimación *a priori* del tamaño muestral para este.

Además de los criterios de inclusión y exclusión que se recogen en Material y Métodos del estudio principal **-Efectividad de dos objetivos de control glucémico en hiperglucemia asociada a nutrición parenteral en pacientes no críticos-**, se tuvo en cuenta como factor de exclusión el hecho de que los pacientes hubiesen recibido durante el tratamiento más de un tipo de emulsión lipídica. De esta forma, la muestra final fue algo más pequeña que la del estudio principal.

3.3.2.-Fases de estudio

Según se recoge en el estudio central: **Efectividad de dos objetivos de control glucémico en hiperglucemia asociada a nutrición parenteral en pacientes no críticos** (ver descripción previa).

3.3.3.-Variables estudiadas

A modo de resumen, puesto que una descripción detallada de las mismas ya se ha reflejado en Material y Métodos del estudio principal:

-Variables descriptivas iniciales: edad, sexo, IMC, servicio de procedencia, motivo de la NP y determinaciones plasmáticas (glucosa, triglicéridos, ALT, AST, GGT, fosfatasa alcalina y bilirrubina total).

-Variables relacionadas con la composición de la NP ajustadas al peso corporal: Kcal/kg, aminoácidos (g)/kg, mg de glucosa/kg/minuto y lípidos (g)/kg.

-Variables relacionadas con el control glucémico: media de glucemia capilar, diferencia entre glucemia capilar máxima y mínima durante el seguimiento, DE de la media de la glucemia capilar de cada paciente, DE de la media de la glucemia capilar de cada paciente

tras transformación logarítmica de esta, CV de la glucemia capilar, CV de la glucemia capilar tras transformación logarítmica de esta, media de la tasa de cambio absoluto de Glucemia capilar en cada paciente, tratamiento con insulina, glucosa plasmática media, glucosa plasmática media durante el seguimiento con NP, aumento de la glucosa plasmática durante el seguimiento y existencia de hipoglucemia.

-Variables relacionadas con los eventos clínicos: duración de la NP, estancia media hospitalaria, número de cultivos positivos durante el ingreso, número de complicaciones, infecciones, muerte intrahospitalaria, reingreso en el hospital, mediana de tiempo libre de reingreso y supervivencia a tres meses desde el inicio de la NP.

-Variables relacionadas con parámetros bioquímicos: media de PCR durante el seguimiento, trigliceridemia media, ALT media, AST media, GGT media, fosfatasa alcalina media, bilirrubina media, trigliceridemia media durante el seguimiento con NP, ALT media durante el seguimiento con NP, AST media durante el seguimiento con NP, GGT media durante el seguimiento con NP, fosfatasa alcalina media durante el seguimiento con NP, bilirrubina media durante el seguimiento con NP, aumento de la trigliceridemia plasmática, aumento de ALT, aumento de AST, aumento de GGT, aumento de fosfatasa alcalina y aumento de bilirrubina durante el seguimiento.

3.3.4.-Análisis estadístico

Las variables continuas se describen con medias (DE) o con medianas (RI) en función de su distribución. Las variables categóricas con sus rangos de frecuencias absolutas y relativas.

La comparación de variables categóricas se realizó con Chi cuadrado o con el test exacto de Fisher –si un 25% de las casillas presentaban un recuento esperado inferior a 5; programa Stata® para tablas de contingencia de más de 2x2-.

Para las comparaciones entre grupos se empleó ANOVA (test *post hoc*: para varianzas iguales Bonferroni, para varianzas distintas T3 de Dunnett) o el test de Kruskal-Wallis (U de Mann Whitney en comparación dos a dos), en función de la distribución de las variables.

Se estudiaron correlaciones entre las variables relacionadas con la composición de la NP y los cambios observados en las variables continuas asociadas a eventos clínicos (perfil hepático y estancia media) –coeficientes de correlación de Pearson o Spearman, según la distribución de las variables estudiadas-.

Dado el cambio en el suministro de lípidos en el momento de modificar el grado de control glucémico en los pacientes estudiados, se evaluaron los eventos asociados de forma más relevante al empleo diferencial de las emulsiones lipídicas de forma estratificada: objetivo de control glucémico < 140 mg/dL y < 200 mg/dL.

Se empleó el programa estadístico SPSS 22.0.

4.-RESULTADOS

4.1.-Estudio principal: efectividad de dos objetivos de control glucémico en hiperglucemia asociada a nutrición parenteral en pacientes no críticos

4.1.1.-Descripción basal

Se incluyeron de forma sucesiva 320 prescripciones de NP (190 -59.4 %- en C; 130 -40.6 %- en I). Las características basales de la muestra y la composición de la NP se describen en las **tablas 4.1.1 y 4.1.2** respectivamente. Los pacientes en el grupo I tenían un IMC más alto y procedían en un mayor porcentaje de servicios de Cirugía.

Tabla 4.1.1: Descripción basal de la muestra. Servicio de procedencia y causa de NP.

	CONTROL n=190	INTENSIVO n=130	p
Edad (años) -mediana (RI)-	69,0 (55,8-76,3)	64,0 (55,8-76,3)	0,084
Sexo –n- (% mujeres)	75 (39,5)	50 (38,5)	0,855
IMC (Kg/m ²) -media (DE)-	23,7 (4,2)	24,8 (4,8)	0,025
Servicio procedencia –n- (%)			
Cirugía	104 (54,7)	101 (77,7)	0,024
Oncología	14 (7,4)	16 (12,3)	
Aparato Digestivo	9 (4,7)	0 (0,0)	
Hematología	14 (7,4)	0 (0,0)	
Medicina Interna	32 (16,8)	2 (1,5)	
Ginecología	2 (1,1)	0 (0,0)	
Traumatología	2 (1,1)	0 (0,0)	
Urología	9 (4,7)	11 (8,5)	
Nefrología	4 (2,1)	0 (0,0)	
Causa de prescripción de la NP –n- (%)			
Cirugía gastrointestinal	94 (49,5)	92 (70,8)	0,052
Diarrea	3 (1,6)	1 (0,8)	
Fístula	3 (1,6)	6 (4,6)	
Hemorragia gastrointestinal	7 (3,7)	2 (1,5)	
Íleo	10 (5,3)	3 (2,3)	
Mucositis	13 (6,8)	3 (2,3)	
Obstrucción intestinal	27 (14,2)	14 (10,8)	
Disfagia	4 (2,1)	2 (1,5)	
Vómitos	4 (2,1)	1 (0,8)	
Otros	25 (13,1)	6 (4,7)	

DE: Desviación estándar. NP: Nutrición parenteral. RI: Rango intercuartílico.

Tabla 4.1.2: Parámetros analíticos basales. Tratamiento. Composición de la NP.

	CONTROL n=190	INTENSIVO n=130	p
Glucosa plasmática (mg/dl) -mediana (RI)-	98,0 (87,0-115,0)	103,0 (83,0-123,0)	0,435
Triglicéridos (mg/dL) -mediana (RI)-	103,0 (83,5-154,5)	94,0 (70,0-149,0)	0,317
ALT (UI/L) -mediana (RI)-	24,0 (12,0-40,5)	21,0 (14,0-35,0)	0,495
AST (UI/L) -mediana (RI)-	23,0 (16,0-38,0)	21,0 (17,0-29,0)	0,392
GGT (UI/L)-mediana (RI)-	62,0 (24,5-167,8)	49,5 (27,0-98,5)	0,057
Fosfatasa alcalina (UI/L) -mediana (RI)-	209,0 (152,5-340,8)	100,0 (73,0-152,0)	<0,001
Bilirrubina(mg/dL) -mediana (RI)-	0,7 (0,5-1,1)	0,6 (0,5-0,9)	0,104
Corticosteroides –n- (%) Inicio/final	31 (16,3)/33 (17,4)	13 (10,1)/16(12,3)	0,113/ 0,217
Somatostatina–n- (%) Inicio/final	10 (5,3)/8 (4,2)	2 (1,5)/2 (1,5)	0,085/ 0,177
NP: Kcal /Kg/día-media (DE)-	25,11 (4,37)	24,44 (4,00)	0,166
NP: g aminoácidos/Kg/día-mediana (RI)-	1,24 (1,07-1,40)	1,17 (1,01-1,39)	0,268
NP: mg glucosa/Kg/minuto-media (DE)-	2,19 (0,41)	2,11 (0,42)	0,083
NP: g lípidos/Kg/día -mediana (RI)-	0,83 (0,68-0,96)	0,80 (0,71-0,98)	0,892
NP: Emulsiones lipídicas			
Clinoleic® -n-(%)	121 (63.7)	62 (47.7)	0.005
Structolipid® -n-(%)	83 (43.7)	49 (38.0)	0.310
Smoflipid® -n-(%)	0 (0.0)	87 (66.9)	<0.001

ALT: Alaninoaminotransferasa. AST: Aspartatoaminotransferasa. DE: Desviación estándar. GGT: Gamma-glutamiltanspeptidasa. NP: Nutrición parenteral. RI: Rango intercuartílico.

Las cifras plasmáticas basales de glucosa, triglicéridos, ALT, AST, GGT y bilirubina fueron similares en los dos grupos, sin embargo, los valores de fosfatasa alcalina fueron más altos en C. El porcentaje de pacientes que recibió tratamiento con somatostatina y corticoides no fue diferente entre grupos.

No hubo diferencias ni en las calorías infundidas, ni en la distribución de macronutrientes (aminoácidos, glucosa y lípidos), pero las emulsiones con mayor contenido en aceite de oliva se utilizaron en una proporción más alta de pacientes del grupo C (p=0,049). Ninguno en este

grupo recibió emulsiones con aceite de pescado. No se observaron otras diferencias relevantes en las variables estudiadas.

4.1.2.-Control glucémico e infusión de insulina

Los niveles medianos de glucemia capilar durante el seguimiento fueron similares entre grupos, pero la diferencia entre los valores máximos y mínimos fue más grande en **C** (44,5 vs 37,0 mg/dL; $p=0,018$) –**tabla 4.1.3**–; lo mismo ocurrió con la DE de la media de glucemia capilar de cada paciente (15,75 vs 12,88 mg/dL –también con la DE de la media de la glucemia capilar tras transformación logarítmica de la misma; ver **tabla 4.1.3**)–, con el CV de la glucemia capilar (13,01 vs 11,17; $p=0,017$; también con el CV tras transformación logarítmica de la glucemia capilar; ver **tabla 4.1.3**) y con la media de la tasa de cambio absoluto de la glucemia capilar (0,62 vs 0,49 mg/h). En la **figura 4.1.1** se muestra la variabilidad de la glucemia capilar día a día en cada uno de los objetivos de control. Entre grupos, la diferencia en la media de glucosa plasmática (basal y seguimiento) no alcanzó significación estadística (110,8 vs 104,5 mg/dL; $p=0,074$), pero la glucemia plasmática medida solo mientras se mantuvo la NP, así como el aumento de la glucosa plasmática durante el seguimiento fueron más altos en **C** (114,0 vs 105,0 mg/dL, $p=0,004$; 13,0 vs 7,5 mg/dL; $p=0,003$, respectivamente).

99

Más pacientes en **I** requirieron infusión de insulina, pero las unidades infundidas fueron más elevadas en **C**. No se observaron diferencias significativas en la adherencia a las recomendaciones de control de glucemia capilar en el personal de enfermería (cumplimiento de horarios), pero el inicio del tratamiento con insulina se retrasó en **I** (se necesitó en muchas ocasiones más de un control glucémico elevado para comenzar el tratamiento). El objetivo previsto de control glucémico se alcanzó más tarde en este grupo. No hubo ningún episodio de hipoglucemia en **I** y solo 2 en **C** ($p=0,516$) –**tabla 4.1.3**–.

4.1.3.-Eventos clínicos

Tanto la estancia media, como la dependencia de la NP fueron menores en **I** (8 vs 9 días, $p=0,002$; 24 vs 34 días, $p=0,002$, respectivamente).

Ni el número de cultivos positivos, ni el número de complicaciones fueron diferentes entre grupos. Los porcentajes de infecciones y de mortalidad intrahospitalaria no difirieron entre ellos de forma significativa –**tabla 4.1.4**–.

Tabla 4.1.3: Control glucémico. Tratamiento con insulina. Adherencia de enfermería. Hipoglucemia.

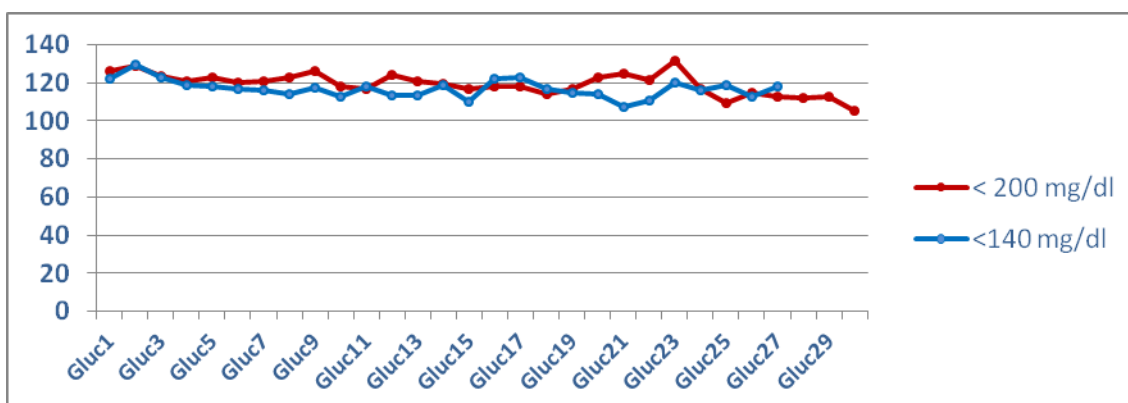
	CONTROL n=190	INTENSIVO n=130	p
Glucemia capilar (mg/dL) -mediana (RI)-	124,1 (114,3-138,1)	122,3 (112,4-131,0)	0,114
Glucemia capilar máxima-mínima –Rango- (mg/dL) -mediana (RI)-	44,5 (27,3-72,8)	37,0 (25,0-56,0)	0,018
DE media glucemia capilar (mg/dL) -mediana (RI)-	15,75 (10,24-22,63)	12,88 (9,09-18,97)	0,009
Coefficiente de variación de glucemia capilar (DE/media) (%) -mediana (RI)-	13,01 (8,98-17,77)	11,17 (8,14-14,95)	0,017
DE media glucemia capilar –transformación ln- (mg/dL) -mediana (RI)-	0,13 (0,09-0,17)	0,11 (0,08-0,15)	0,017
Coefficiente de variación de glucemia capilar –transformación ln- (DE/media) (%) -mediana (RI)-	2,58 (1,90-3,57)	2,34 (1,71-3,13)	0,022
Media de la tasa de cambio absoluto de Glucemia capilar (mg/h) -mediana (RI)-	0,62 (0,43-0,90)	0,49 (0,37-0,78)	0,008
Tratamiento con insulina –n-(%)	20 (10,5)	64 (49,6)	<0,001
Insulina infundida (U/h) -mediana (RI)- *pacientes con insulina	0,00 (0,00-0,00) *0,69 (0,40-1,22)	0,00 (0,00- 0,47) *0,47 (0,33-0,80)	<0,001 *0,063
Adherencia a los tiempos de control de glucemia capilar –n- (%)	103 (54,2)	83 (63,8)	0,083
Adherencia al protocolo de inicio del tratamiento con insulina –n- (%)	167 (87,9)	95 (73,1)	0,001
Días en alcanzar el objetivo de control glucémico desde el inicio de la NP-mediana (RI)-	0 (0-2)	1 (0-3)	<0,001
Días en alcanzar el objetivo de control glucémico desde el inicio del seguimiento -mediana (RI)-	0 (0-0)	0 (0-1)	<0,001
Glucosa plasmática media (mg/dL) -mediana (RI)-	110,8 (96,9-127,0)	104,5 (93,4-123,6)	0,074

Glucosa plasmática media durante el seguimiento (mg/dL) -mediana (RI)-	114,0 (99,3-139,7)	105,0 (93,0-123,3)	0,004
Incremento de la glucosa plasmática durante el seguimiento (mg/dL) -mediana (RI)-	13,0 (-3,4; 40,0)	7,5 (-16,3-21,3)	0,003
Hipoglucemia –n- (%)	2 (1,1)	0 (0)	0,516

DE: Desviación estándar. NP: Nutrición parenteral. RI: Rango intercuartílico.

No se observaron diferencias significativas en el número de reingresos, en los reingresos 3 meses después del alta (**tabla 4.1.4**) ni en la mediana de tiempo libre de reingreso (**figura 4.1.2**). Tampoco en la supervivencia tres meses después de la prescripción de la NP (**tabla 4.1.4 y figura 4.1.3**).

No pudieron describirse diferencias en las medias plasmáticas de PCR, triglicéridos, ni en los niveles de enzimas pancreáticas (desde antes de la NP, durante la infusión de la NP y en el incremento medio desde el periodo basal), excepto en la fosfatasa alcalina. Las medias de esta enzima desde el inicio y durante el tratamiento con NP fueron superiores en **C**, pero el incremento medio durante el seguimiento fue menor en **I** (-4,5 vs 26,8 UI/L; p=0,030) –**tabla 4.1.5**–.



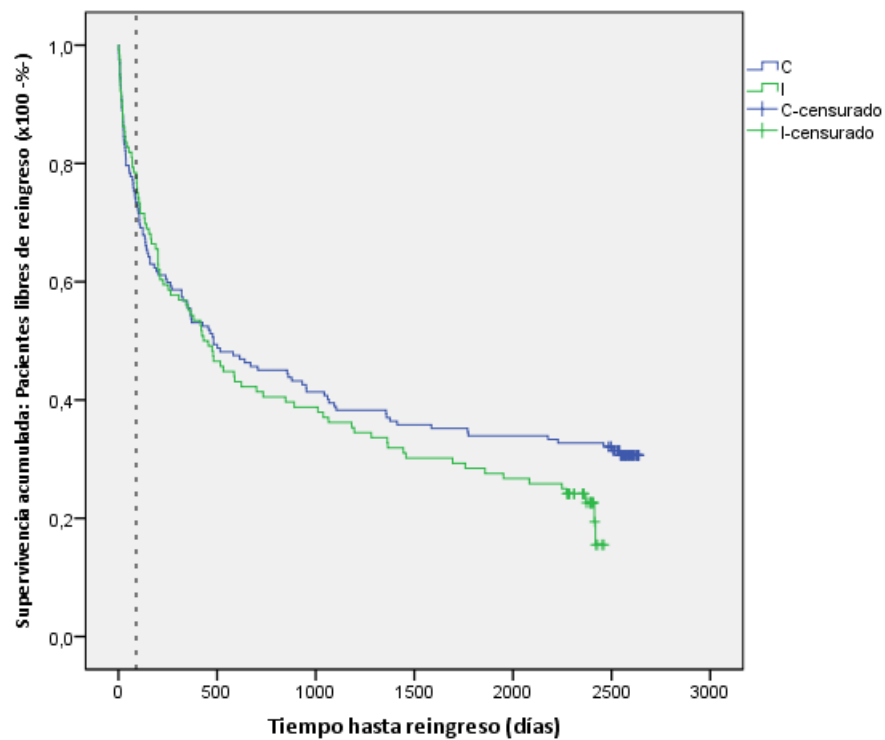
Gluc 1—29: Días 1 al 29 de control de glucemia capilar.

Figura 4.1.1: Variabilidad diaria de la glucemia capilar en ambos grupos

Tabla 4.1.4: Eventos clínicos en cada grupo.

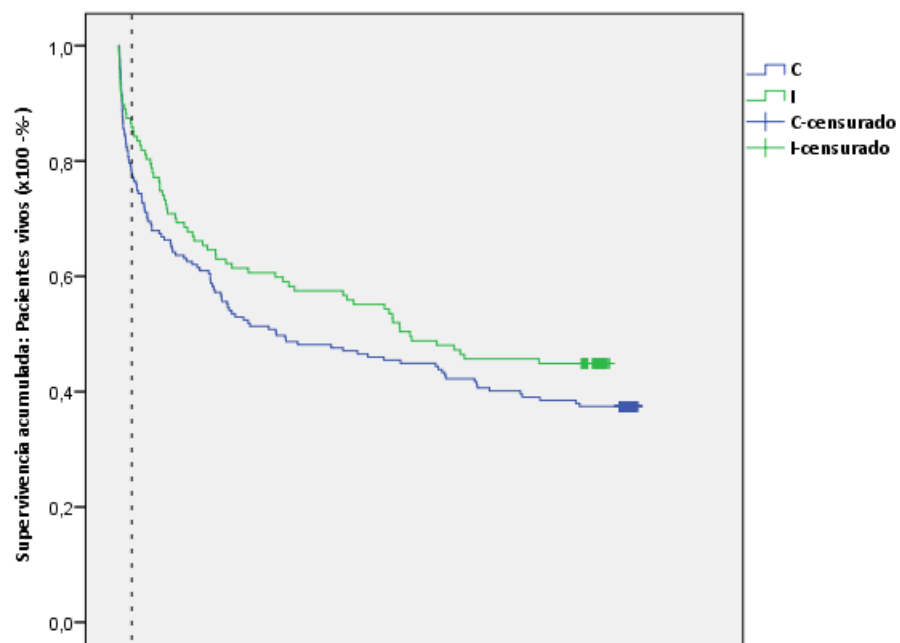
	CONTROL n=190	INTENSIVO n=130	p
Días de duración de la NP (días) -mediana (RI)	9 (6-16)	8 (5-11)	0,002
Estancia media (días) -mediana (RI)-	30 (18-50)	24 (17-34)	0,002
Número de cultivos positivos –n-(%)	112 (58,9)	86 (66,2)	0,340
• 0	34 (17,9)	28 (21,5)	
• 1	30 (15,8)	12 (9,2)	
• 2	12 (6,3)	3 (2,3)	
• 3	2 (1,1)	1 (0,8)	
• 4			
Complicaciones –n- (%)	112 (58,9)	86 (66,2)	0,444
• 0	35 (18,4)	28 (21,5)	
• 1	29 (15,3)	12 (9,2)	
• 2	12 (6,3)	3 (2,3)	
• 3	2 (1,1)	1 (0,8)	
• 4			
Presencia de infección –n- (%)	78 (41,1)	44 (33,8)	0,192
Mortalidad intrahospitalaria–n- (%)	28 (14,7)	14 (10,8)	0,302
Reingreso* –n- (%)	112 (69,1)	91 (78,4)	0,085
Tiempo hasta reingreso (días)*-mediana (RI)-	482,0 (81,5-2541,0)	443,0 (96,0-2267,0)	0,120
Sin reingreso en 3 meses*–n- (%)	118 (72,8)	90 (77,6)	0,415
Supervivencia en 3 meses** –n- (%)	145 (77,5)	108 (85,0)	0,126

*Seleccionando solo los pacientes que no fallecieron durante el ingreso. **Desde el inicio de la NP. **NP:** Nutrición parenteral. **RI:** Rango intercuartílico.



Mediana de tiempo libre de reingreso (**C** vs **I**): 482 vs 431 días ($p=0,576$). La línea vertical punteada señala, en las curvas, los pacientes libres de reingreso tres meses después del alta.

Figura 4.1.2: Tiempo libre de reingreso en los supervivientes de la hospitalización con NP



Mediana de supervivencia (C vs I): 1066 vs 1972 días ($p=0,135$)

La línea vertical punteada señala, en las curvas, los pacientes vivos tres meses después del alta.

Figura 4.1.3: Supervivencia en función de la asignación a grupo de control glucémico

Tabla 4.1.5: Evolución de parámetros analíticos en cada grupo.

	CONTROL n=190	INTENSIVO n=130	p
PCR (mg/dl)-media (DE)-	9,30 (6,36)	9,65 (7,29)	0,718
Durante el ingreso:			
Triglicéridos plasmáticos medios (mg/dL) - mediana (RI)-	137,1 (102,3-195,0)	144,0 (105,0-197,0)	0,580
ALT plasmática media (UI/L) -mediana (RI)-	29,0 (16,6-49,1)	23,0 (14,0-42,0)	0,077
AST plasmática media (UI/L) -mediana (RI)-	27,4 (20,2-40,0)	25,0 (18,0-38,0)	0,130
GGT plasmática media (UI/L)-mediana (RI)-	123,7 (59,0-239,0)	105,3 (55,5-229,6)	0,482
Fosfatasa alcalina plasmática media (UI/L) - mediana (RI)-	239,3 (168,9-354,9)	108,8 (79,5-151,5)	<0,001
Bilirrubina plasmática media (mg/dL)-mediana (RI)-	0,6 (0,5-0,9)	0,6 (0,5-0,9)	0,619
Durante el tratamiento con NP:			
Triglicéridos plasmáticos medios (mg/dL) - mediana (RI)-	144,3 (108,3-211,0)	151,0 (111,0-203,0)	0,675
ALT plasmática media (UI/L) -mediana (RI)-	27,3 (16,0-55,0)	23,0 (13,0-48,0)	0,131
AST plasmática media (UI/L) -mediana (RI)-	27,0 (21,1-41,3)	27,0 (17,0-42,0)	0,244
GGT plasmática media (UI/L)-mediana (RI)-	139,0 (57,3-268,5)	127,0 (59,5-252,9)	0,554
Fosfatasa alcalina plasmática media (UI/L) - mediana (RI)-	253,8 (170,8-380,8)	108,8 (77,3-155,5)	<0,001
Bilirrubina plasmática media (mg/dL)-mediana (RI)-	0,6 (0,4-0,8)	0,6 (0,4-0,9)	0,977
Incremento durante el tratamiento con NP:			
Triglicéridos plasmáticos medios (mg/dL) -media (DE)-	35,7 (75,1)	50,1 (67,9)	0,287
ALT plasmática media (UI/L) -mediana (RI)-	2,0 (-13,0; 20,0)	-1,0 (-9,0; 14,0)	0,491
AST plasmática media (UI/L) -mediana (RI)-	3,0 (-9,0; 16,7)	1,7 (-4,0; 14,0)	0,812
GGT plasmática media (UI/L)-mediana (RI)-	47,0 (-6,3; 151,0)	53,3 (0,0; 145,8)	0,575
Fosfatasa alcalina plasmática media (UI/L) - mediana (RI)-	26,8 (-35,0; 117,4)	-4,5 (-18,5; 34,1)	0,030
Bilirrubina plasmática media (mg/dL)-mediana (RI)-	-0,1 (-0,4; 0,1)	-0,1 (-0,3; 0,1)	0,164

ALT: Alaninoaminotransferasa. **AST:** Aspartatoaminotransferasa. **DE:** Desviación estándar. **GGT:** Gamma-glutamyltranspeptidasa. **NP:** Nutrición parenteral. **PCR:** Proteína C Reactiva. **RI:** Rango intercuartílico. **NP:** Nutrición parenteral.

4.1.4.-Estancia media y asignación a grupo

105

Para estudiar la relación entre la estancia media (ln estancia media) y la asignación a cada grupo, se realizó ajuste por las variables que mostraron una asociación significativa con la estancia media en el análisis univariado (**tabla 4.1.6**).

Tabla 4.1.6: Variables que mostraron una relación significativa con la estancia media en el análisis univariado.

	Coefficiente β	Intervalo de confianza 95%	p	R ²
Asignación a grupo (I vs C)	-0,261	-0,411; -0,111	0,001	0,036
Edad (años cumplidos)	0,007	0,002; 0,011	0,004	0,026
Sexo (hombres vs mujeres)	-0,169	-0,322; -0,016	0,031	0,015
Duración de la NP (días)	0,035	0,028; 0,042	<0,001	0,229
Glucosa plasmática basal (mg/dL)	-0,004	-0,007; -0,002	0,001	0,034
Fosfatasa alcalina plasmática basal (UI/L)	<0,001	<0,001; 0,001	0,001	0,049
Infección (sí vs no)	0,525	0,382; 0,668	<0,001	0,141
Hipoglucemia (sí vs no)	1,106	0,165; 2,047	0,021	0,017
Glucosa plasmática media (mg/dL)	-0,003	-0,006; <0,001	0,047	0,012
Fosfatasa alcalina plasmática media (UI/L)	<0,001	<0,001; 0,001	<0,001	0,042
Infusión de Structolipid® (sí vs no)	0,169	0,017; 0,320	0,029	0,015
Infusión de Smoflipid® (sí vs no)	-0,227	-0,394; -0,060	0,008	0,022
Fosfatasa alcalina plasmática media durante	<0,001	<0,001; 0,001	0,001	0,035

el seguimiento con NP (UI/L)				
Incremento medio de GGT durante el seguimiento con NP (UI/L)	-0,001	-0,001; <0,001	0,019	0,031
Glucosa capilar máxima-mínima durante el seguimiento con NP (mg/dL)	0,003	0,001; 0,005	0,001	0,032
Coefficiente de variación de glucosa capilar (DE/media)	0,631	0,138; 1,123	0,012	0,020

R²: Coeficiente de determinación (x100: explica el porcentaje de varianza de la variable dependiente explicada por las variables independientes incluidas en los modelos). **DE**: Desviación estándar. **GGT**: Gamma-glutamyltranspeptidasa. **NP**: Nutrición parenteral.

La **tabla 4.1.7** muestra los modelos ajustados estudiados, los coeficientes y los intervalos de confianza al 95% de la asociación entre la asignación a grupo (**I** vs **C**) y la estancia media (ln estancia media). La relación entre la asignación a grupo y la estancia media siguió siendo estadísticamente significativa en todos ellos.

Tabla 4.1.7: Relación entre estancia media y asignación a grupo de objetivo de control glucémico. Modelos ajustados.

	Coefficiente β	Intervalo de confianza 95%	p	R ²
Grupo, sexo*, edad*	-0,244	-0,393; -0,096	0,001	0,070
Grupo, sexo*, edad* y duración del tratamiento con NP*	-0,132	-0,265; <0,001	0,051	0,281
Grupo, sexo, edad* y glucosa plasmática basal*	-0,210	-0,359; -0,062	0,006	0,095
Grupo, sexo*, edad y presencia de infección*	-0,217	-0,356; -0,078	0,002	0,189
Grupo, sexo*, edad* e hipoglucemia*	-0,235	-0,383; -0,087	0,002	0,082
Grupo, sexo*, edad* e Infusión de Structolipid®*	-0,227	-0,376; -0,079	0,003	0,086
Grupo, sexo*, edad* e Infusión de Smoflipid®	-0,237	-0,456; -0,018	0,034	0,070
Grupo, sexo*, edad y fosfatasa alcalina plasmática basal*	-0,256	-0,442; -0,069	0,007	0,114
Grupo, sexo*, edad* y glucosa plasmática media*	-0,259	-0,406; -0,112	0,001	0,093
Grupo, sexo, edad* y fosfatasa alcalina plasmática media*	-0,191	-0,350; -0,032	0,018	0,094

Nutrición parenteral. Control glucémico. Eventos clínicos asociados al empleo de tres emulsiones lipídicas. Autor: P Matía Martín

Grupo, sexo, edad* y fosfatasa alcalina plasmática media durante el seguimiento con NP*	-0,204	-0,365; -0,042	0,013	0,087
Grupo, sexo, edad e incremento medio de GGT durante el seguimiento con NP	-0,274	-0,473; -0,074	0,007	0,092
Grupo, sexo*, edad* y glucosa capilar máxima-mínima durante el seguimiento con NP*	-0,230	-0,379; -0,082	0,002	0,089
Grupo, sexo*, edad* y coeficiente de variación de glucosa capilar*	-0,254	-0,401; -0,106	0,001	0,088

R²: Coeficiente de determinación (x100: explica el porcentaje de varianza de la variable dependiente explicada por las variables independientes incluidas en los modelos). *La asociación con estancia media se mantuvo significativa dentro de los modelos. **GGT**: Gamma-glutamyltranspeptidasa. **NP**: Nutrición parenteral. Grupo: I vs C. Sexo: hombres vs mujeres.

4.1.5.-Análisis de subgrupos

Al analizar solo los pacientes que habían requerido un procedimiento quirúrgico (n=225) se pudieron observar algunas diferencias con respecto al análisis de la muestra completa.

Tabla 4.1.8: Pacientes quirúrgicos. Descripción basal de la muestra. Servicio de procedencia y causa de NP.

	CONTROL n=113	INTENSIVO n=112	p
Edad (años) -mediana (RI)-	69,0 (58,5-76,0)	67,0 (55,5-75,0)	0,303
Sexo -n- (% mujeres)	39 (34,5)	42 (37,5)	0,641
IMC (Kg/m ²) -media (DE)-	24,1 (4,0)	25,3 (4,7)	0,035
Servicio procedencia -n- (%)			
Cirugía	104 (92,0)	101 (90,2)	0,625
Urología	9 (8,0)	11 (9,8)	

Causa de prescripción de la NP –n- (%)			
Cirugía gastrointestinal	93 (82,3)	92 (8,1)	0,444
Fístula	3 (2,7)	6 (5,4)	
Hemorragia gastrointestinal	0 (0,0)	1 (0,9)	
Íleo	3 (2,7)	3 (2,7)	
Mucositis	1 (0,9)	0 (0,0)	
Obstrucción intestinal	7 (6,2)	6 (5,4)	
Vómitos	0 (0,0)	1 (0,9)	
Otros	6 (5,3)	3 (2,7)	

DE: Desviación estándar. NP: Nutrición parenteral. RI: Rango intercuartílico.

Las diferencias basales entre los grupos fueron similares en las variables estudiadas con respecto a la muestra completa, sin embargo, en este caso, más pacientes en el grupo control recibieron tratamiento con somatostatina. Las kcal/kg infundidas, así como la velocidad de administración de glucosa (mg/kg/minuto), fueron más elevadas en C. Ya no se observaron diferencias en los porcentajes de prescripción de Clinoleic®, pero la utilización de Structolipid® fue menor en I (tablas 4.1.8 y 4.1.9).

Tabla 4.1.9: Pacientes quirúrgicos. Parámetros analíticos basales. Tratamiento. Composición de la NP.

	CONTROL n=113	INTENSIVO n=112	p
Glucosa plasmática (mg/dl) -mediana (RI)-	100,0 (89,0-114,0)	104,0 (83,5-125,5)	0,371
Triglicéridos (mg/dL) -mediana (RI)-	104,0 (82,5-147,0)	94,0 (76,0-148,0)	0,443
ALT (UI/L) -mediana (RI)-	26,0 (13,3-50,3)	21,0 (13,5-37,0)	0,179
AST (UI/L) -mediana (RI)-	23,0 (18,0-40,0)	21,0 (17,5-29,0)	0,277
GGT (UI/L)-mediana (RI)-	47,0 (21,3-160,8)	47,0 (23,0-125,0)	0,077
Fosfatasa alcalina (UI/L) -mediana (RI)-	196,5 (152,5-318,5)	100,0 (70,0-155,5)	<0,001
Bilirrubina (mg/dL) -mediana (RI)-	0,7 (0,5-1,1)	0,6 (0,5-0,9)	0,386
Corticosteroides –n- (%) Inicio/final	6 (5,3)/9 (8,0)	4 (3,6)/6 (5,4)	0,748/ 0,433
Somatostatina –n- (%) Inicio/final	10 (8,8)/8 (7,1)	1 (0,9)/1 (0,9)	0,010/ 0,035
NP: Kcal/Kg/día -media (DE)-	25,57 (3,60)	24,51 (4,12)	0,041
NP: g aminoácidos/Kg/día -mediana (RI)-	1,30 (1,13-1,41)	1,20 (1,02-1,40)	0,054

NP: mg glucosa/Kg/minuto -media (DE)-	2,26 (0,36)	2,11 (0,43)	0,013
NP: g lípidos/Kg/día -mediana (RI)-	0,82 (0,68-0,96)	0,78 (0,69-0,96)	0,693
NP: Emulsiones lipídicas			
Clinoleic® -n-(%)	65 (57,5)	52 (46,4)	0,096
Structolipid® -n-(%)	59 (52,2)	42 (37,8)	0,031
Smoflipid® -n-(%)	0 (0,0)	76 (67,9)	<0,001

ALT: Alaninaaminotransferasa. AST: Aspartatoaminotransferasa. DE: Desviación estándar. GGT: Gamma-glutamyltranspeptidasa. NP: Nutrición parenteral. RI: Rango intercuartílico.

En cuanto al control glucémico, no se observaron las diferencias entre grupos respecto a variabilidad glucémica capilar (glucosa capilar máxima – glucosa capilar mínima, DE, CV de glucemia capilar y media de la tasa de cambio absoluto de la glucemia capilar). La adherencia a los horarios de control de glucosa capilar fue igual en ambos grupos, pero de nuevo, la insulinización se inició más tardíamente en C. Por lo mismo, el objetivo de control glucémico se alcanzó posteriormente en I, pero solo cuando se consideró como punto de partida el inicio del seguimiento por el equipo de Nutrición, no cuando se tuvo en cuenta el inicio de la NP. En el resto de las variables estudiadas no hubo cambios con respecto a las relaciones observadas en la muestra completa (tabla 4.1.10).

Tabla 4.1.10: Pacientes quirúrgicos. Control glucémico. Tratamiento con insulina. Adherencia de enfermería. Hipoglucemia.

	CONTROL n=113	INTENSIVO n=112	p
Glucemia capilar (mg/dL) -mediana (RI)-	125,6 (116,1-142,0)	123,3 (111,6-132,5)	0,051
Glucemia capilar máxima-mínima (mg/dL) -mediana (RI)-	39,0 (26,0-64,3)	37,5 (25,0-57,5)	0,501
DE media glucemia capilar (mg/dL) -mediana (RI)-	15,53 (9,71-21,50)	12,92 (9,19-19,51)	0,133
Coefficiente de variación de glucemia capilar (DE/media) (%) -mediana (RI)-	11,52 (8,90-16,52)	11,17 (8,21-15,04)	0,466
DE media glucemia capilar –transformación ln- (mg/dL) -mediana (RI)-	0,11 (0,09-0,16)	0,11 (0,08-0,15)	0,347
Coefficiente de variación de glucemia capilar –transformación ln- (DE/media) (%) -mediana (RI)-	2,33 (1,84-3,34)	2,34 (1,72-3,17)	0,433
Media de la tasa de cambio absoluto de Glucemia capilar (mg/h) -mediana (RI)-	0,58 (0,43-0,90)	0,53 (0,38-0,79)	0,152

Tratamiento con insulina –n-(%)	13 (11,5)	56 (50,0)	<0,001
Insulina infundida (U/h) -mediana (RI)- *pacientes con insulina	0,00 (0,00-0,00) *0,78 (0,47-1,29)	0,10 (0,00- 0,44) *0,43 (0,33-0,79)	<0,001 *0,019
Adherencia a los tiempos de control de glucemia capilar –n- (%)	76 (67,3)	71 (63,4)	0,543
Adherencia al protocolo de inicio del tratamiento con insulina –n- (%)	96 (85,0)	82 (73,2)	0,030
Días en alcanzar el objetivo de control glucémico desde el inicio de la NP -mediana (RI)-	1,0 (0,0-3,0)	1,5 (0,0-3,0)	0,197
Días en alcanzar el objetivo de control glucémico desde el inicio del seguimiento -mediana (RI)-	0,0 (0,0-0,0)	0,0 (0,0-1,0)	<0,001
Glucosa plasmática media (mg/dL) -mediana (RI)-	111,0 (98,1-127,6)	106,0 (94,1-124,8)	0,156
Glucosa plasmática media durante el seguimiento (mg/dL) -mediana (RI)-	116,0 (100,0-141,5)	106,0 (93,0-124,0)	0,004
Incremento de la glucosa plasmática durante el seguimiento (mg/dL) -mediana (RI)-	14,3 (0,8; 39,5)	6,3 (-17,8-21,8)	0,002
Hipoglucemia –n- (%)	1 (0,9)	0 (0,0)	1,000

DE: Desviación estándar. NP: Nutrición parenteral. RI: Rango intercuartílico.

Como en la muestra inicial, en los eventos clínicos solo pudieron describirse diferencias entre grupos en cuanto a duración de la NP y en la estancia media (**tabla 4.1.11**).

Tabla 4.1.11: Pacientes quirúrgicos. Eventos clínicos en cada grupo.

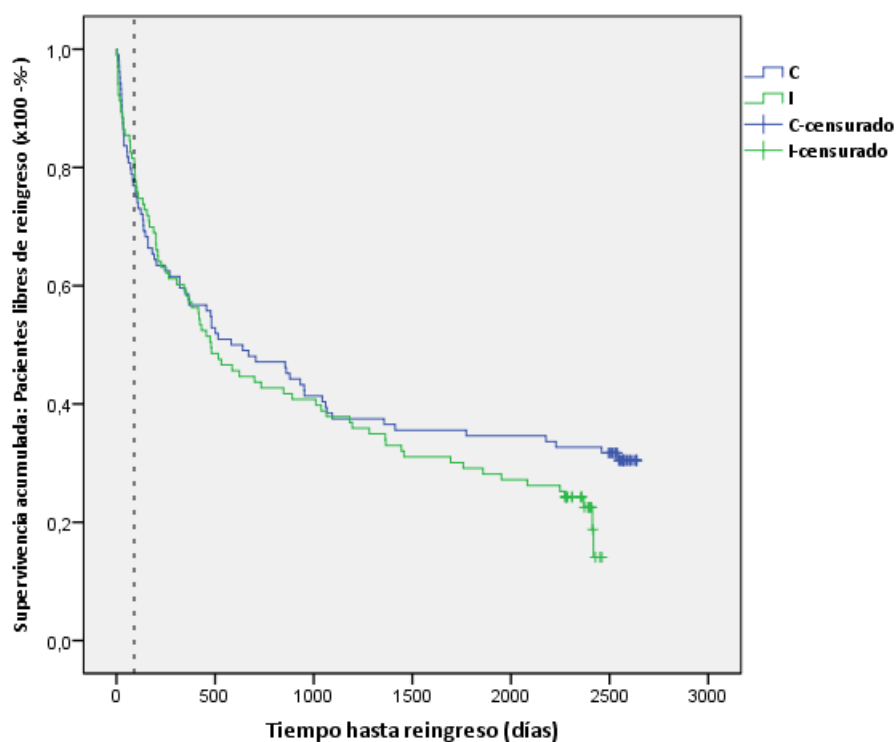
	CONTROL n=113	INTENSIVO n=112	p
Días de duración de la NP (días) -mediana (RI)	8,0 (6,0-14,0)	7,0 (5,0-10,8)	0,014
Estancia media (días) -mediana (RI)-	29,0 (17,5-46,0)	23,0 (16,0-33,0)	0,025
Número de cultivos positivos –n- (%)	70 (61,9)	73 (65,2)	0,152
• 0	17 (15,0)	24 (21,4)	
• 1	18 (15,9)	11 (9,8)	
• 2	8 (7,1)	3 (2,7)	
• 3	0 (0,0)	1 (0,9)	
• 4			

Complicaciones –n- (%)			
• 0	70 (61,9)	73 (65,2)	0,202
• 1	18 (15,9)	24 (21,4)	
• 2	17 (15,0)	11 (9,8)	
• 3	8 (7,1)	3 (2,7)	
• 4	0 (0,0)	1 (0,9)	
Presencia de infección –n- (%)	43 (38,1)	39 (34,8)	0,615
Mortalidad intrahospitalaria –n- (%)	9 (8,0)	9 (8,0)	0,984
Reingreso* –n- (%)	72 (69,2)	81 (78,6)	0,123
Tiempo hasta reingreso (días)* -mediana (RI)-	610,5 (101,5-2537,5)	480,0 (110,0-2273,0)	0,142
Sin reingreso en 3 meses*–n- (%)	79 (76,0)	83 (80,6)	0,552
Supervivencia en 3 meses** –n- (%)	100 (90,1)	101 (91,8)	0,742

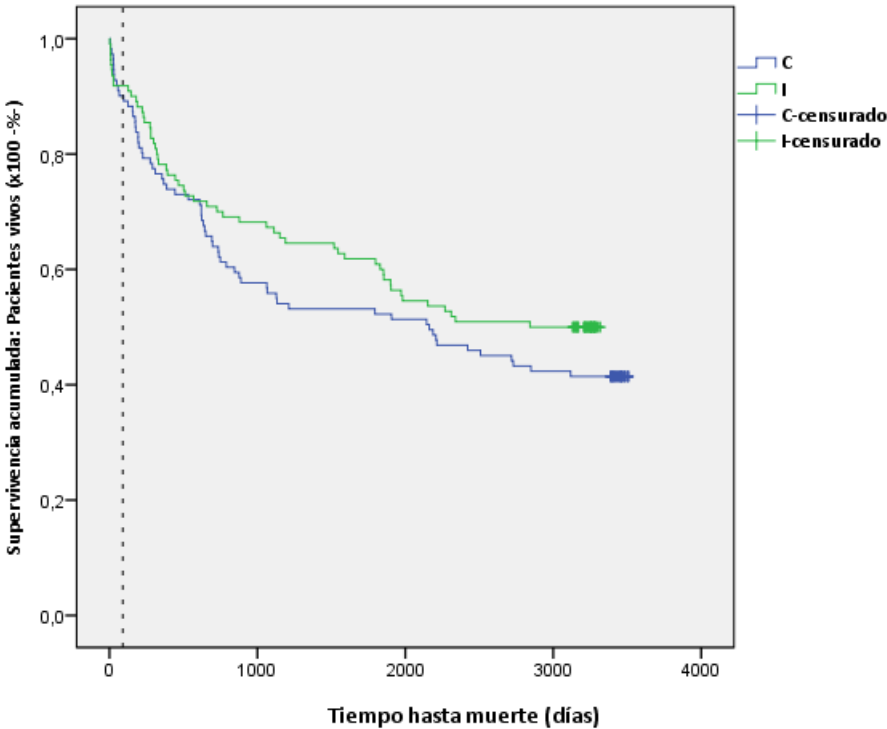
*Seleccionando solo los pacientes que no fallecieron durante el ingreso. **Desde el inicio de la NP.

NP: Nutrición parenteral. RI: Rango intercuartílico.

En las **figuras 4.1.4 y 4.1.5** se muestran las curvas de Kaplan Meier para tiempo libre de reingreso y de supervivencia en los pacientes quirúrgicos (sin diferencias significativas entre grupo)



Mediana de tiempo libre de reingreso (C vs I): 581 vs 480 días (p= 0,543)
La línea vertical punteada señala, en las curvas, los pacientes libres de reingreso tres meses después del alta.
Figura 4.1.4: Pacientes quirúrgicos. Tiempo libre de reingreso en los supervivientes de la hospitalización con NP



Mediana de supervivencia (C vs I): 2161vs 2842 días (p= 0,235)
La línea vertical punteada señala, en las curvas, los pacientes vivos tres meses después del alta.
Figura 4.1.5: Pacientes quirúrgicos. Supervivencia en función de la asignación a grupo de control glucémico

Los valores analíticos estudiados (medias durante el ingreso, medias durante el tratamiento con NP y aumento medio durante el seguimiento) fueron similares entre grupos, salvo en la fosfatasa alcalina plasmática, como ocurrió tras el análisis de la muestra completa. No obstante, a pesar del valor obtenido en el incremento medio de esta enzima mientras se mantuvo la NP, las diferencias no resultaron estadísticamente significativas. Además, en este subgrupo, el valor medio de ALT resultó significativamente más bajo en I (tabla 4.1.12).

Tabla 4.1.12: Pacientes quirúrgicos. Evolución de parámetros analíticos en cada grupo.

	CONTROL n=113	INTENSIVO n=112	p
PCR (mg/dl)-media (DE)-	9,32 (6,39)	9,65 (7,29)	0,730
Durante el ingreso:			
Triglicéridos plasmáticos medios (mg/dL) - mediana (RI)-	141,5 (100,3-199,8)	147,0 (106,5-197,0)	0,783
ALT plasmática media (UI/L) -mediana (RI)-	30,5 (17,2-54,0)	24,0 (14,3-44,0)	0,046

Nutrición parenteral. Control glucémico. Eventos clínicos asociados al empleo de tres emulsiones lipídicas. Autor: P Matía Martín

AST plasmática media (UI/L) -mediana (RI)-	29,0 (22,3-43,0)	25,5 (19,5-38,0)	0,091
GGT plasmática media (UI/L) -mediana (RI)-	139,0 (62,3-247,0)	117,5 (57,0-231,0)	0,513
Fosfatasa alcalina plasmática media (UI/L) -mediana (RI)-	242,8 (172,6-357,0)	110,5 (78,5-152,5)	<0,001
Bilirrubina plasmática media (mg/dL)-mediana (RI)-	0,6 (0,4-0,9)	0,6 (0,5-0,9)	0,530
Durante el tratamiento con NP:			
Triglicéridos plasmáticos medios (mg/dL) -mediana (RI)-	156,0 (105,5-206,0)	151,0 (113,0-202,0)	0,751
ALT plasmática media (UI/L) -mediana (RI)-	30,8 (16,1-69,8)	25,0 (12,5-48,3)	0,144
AST plasmática media (UI/L) -mediana (RI)-	29,0 (22,0-46,0)	27,0 (18,0-42,0)	0,257
GGT plasmática media (UI/L)-mediana (RI)-	147,0 (81,5-275,6)	132,0 (69,5-250,6)	0,296
Fosfatasa alcalina plasmática media (UI/L) -mediana (RI)-	276,5 (172,9-384,5)	109,0 (78,0-157,0)	<0,001
Bilirrubina plasmática media (mg/dL)-mediana (RI)-	0,5 (0,4-0,7)	0,6 (0,4-0,9)	0,286
Incremento durante el tratamiento con NP:			
Triglicéridos plasmáticos medios (mg/dL) -media (DE)-	36,6 (81,0)	54,4 (72,6)	0,327
ALT plasmática media (UI/L) -mediana (RI)-	5,0 (-24,0; 30,7)	-0,5 (-9,0; 18,5)	0,631
AST plasmática media (UI/L) -mediana (RI)-	4,0 (-13,0; 22,0)	2,5 (-4,0; 17,0)	0,886
GGT plasmática media (UI/L)-mediana (RI)-	68,0 (-2,5; 156,5)	53,0 (0,0; 136,8)	0,859
Fosfatasa alcalina plasmática media (UI/L) -mediana (RI)-	26,8 (-44,5; 131,5)	-2,5 (-17,5; 42,7)	0,284
Bilirrubina plasmática media (mg/dL)-mediana (RI)-	-0,2 (-0,5; 0,0)	-0,1 (-0,3; 0,2)	0,165

ALT: Alaninaaminotransferasa. AST: Aspartatoaminotransferasa. DE: Desviación estándar. GGT: Gamma-glutamiltanspeptidasa. NP: Nutrición parenteral. PCR: Proteína C Reactiva. RI: Rango intercuartílico. NP: Nutrición parenteral.

En el análisis univariado sobre la relación entre estancia media (ln estancia media) y otras variables explicativas, se ganó significación estadística para la asociación entre aquella y GGT y bilirrubina plasmáticas basales, tratamiento inicial con corticoides, bilirrubina plasmática media durante el ingreso y durante el seguimiento y cantidad infundida de Structolipid®. La significación se perdió en la relación entre estancia media y edad, presencia de hipoglucemia, diferencia en la glucosa capilar máxima-mínima y el coeficiente de variación de la glucosa capilar (tabla 4.1.13).

Tabla 4.1.13: Pacientes quirúrgicos. Variables que mostraron una relación significativa con la estancia media en el análisis univariado (I)

	Coefficiente β	Intervalo de confianza 95%	p	R ²

Asignación a grupo (I vs C)	-0,261	-0,411; -0,111	0,001	0,036
Edad (años cumplidos)	0,005	<0,001; 0,011	0,057	0,016
Sexo (hombres vs mujeres)	-0,183	-0,351; -0,015	0,033	0,020
Duración de la NP (días)	0,036	0,026; 0,046	<0,001	0,185
Glucosa plasmática basal (mg/dL)	-0,005	-0,008; -0,002	0,001	0,051
GGT plasmática basal (UI/L)	0,001	<0,001; 0,001	0,009	0,057
Fosfatasa alcalina plasmática basal (UI/L)	<0,001	<0,001; 0,001	0,001	0,074
Bilirrubina plasmática basal (mg/dL)	0,059	0,005; 0,114	0,033	0,031

R²: Coeficiente de determinación (x100: explica el porcentaje de varianza de la variable dependiente explicada por las variables independientes incluidas en los modelos). DE: Desviación estándar. GGT: Gamma-glutamyltranspeptidasa. NP: Nutrición parenteral.

Se han sombreado las filas en las que se ha modificado la relación con respecto al total de la muestra.

Tabla 4.1.13: Pacientes quirúrgicos. Variables que mostraron una relación significativa con la estancia media en el análisis univariado (II)

	Coeficiente β	Intervalo de confianza 95%	p	R ²
Tratamiento con corticoides al inicio (sí vs no)	0,504	0,115; 0,893	0,011	0,029
Infección (sí vs no)	0,444	0,286; 0,603	<0,001	0,121
Hipoglucemia (sí vs no)	0,694	-0,522; 1,910	0,262	0,006
Glucosa plasmática media (mg/dL)	-0,004	-0,008; -0,001	0,011	0,029
Fosfatasa alcalina plasmática media (UI/L)	0,001	<0,001; 0,001	<0,001	0,061
Bilirrubina plasmática media (mg/dL)	0,141	0,050; 0,232	0,003	0,042
Cantidad de Structolipid® infundida (g/día)	-0,017	-0,029; -0,005	0,006	0,074

Infusión de Smoflipid® (sí vs no)	-0,187	-0,357; -0,016	0,032	0,021
Fosfatasa alcalina plasmática media durante el seguimiento con NP (UI/L)	0,001	<0,001; 0,001	<0,001	0,062
Bilirrubina plasmática media durante el seguimiento con NP (mg/dL)	0,183	0,066; 0,301	0,002	0,045
Incremento medio de GGT durante el seguimiento con NP (UI/L)	-0,001	-0,001; <0,001	0,012	0,056
Glucosa capilar máxima-mínima durante el seguimiento con NP (mg/dL)	0,002	<0,001; 0,004	0,106	0,012
Coefficiente de variación de glucosa capilar (DE/media)	0,267	-0,296; 0,830	0,351	0,004

R²: Coeficiente de determinación (x100: explica el porcentaje de varianza de la variable dependiente explicada por las variables independientes incluidas en los modelos). **DE**: Desviación estándar. **GGT**: Gamma-glutamyltranspeptidasa. **NP**: Nutrición parenteral.

Se han sombreado las filas en las que se ha modificado la relación con respecto al total de la muestra.

En los modelos ajustados, solo siguió siendo significativa la asociación entre asignación a grupo y estancia media (ln de estancia media) tras ajustar por edad y sexo y por: presencia de infección, desarrollo de hipoglucemia, glucosa plasmática media, incremento medio de GGT durante el seguimiento, máxima diferencia entre la glucosa capilar y el coeficiente de variación de la glucosa capilar (**tabla 4.1.14**).

Tabla 4.1.14: Pacientes quirúrgicos. Relación entre estancia media y asignación a grupo de objetivo de control glucémico. Modelos ajustados.

	Coefficiente β	Intervalo de confianza 95%	p	R ²
Grupo, sexo*, edad	-0,181	-0,340; -0,022	0,026	0,058
Grupo, sexo*, edad y duración del tratamiento con NP*	-0,099	-0,245; 0,047	0,185	0,226
Grupo, sexo, edad* y glucosa plasmática basal*	-0,135	-0,294; 0,024	0,096	0,094
Grupo, sexo*, edad y presencia de infección*	-0,172	-0,321; -0,023	0,024	0,172
Grupo, sexo*, edad e hipoglucemia	-0,175	-0,335; -0,016	0,031	0,062
Grupo, sexo*, edad e Infusión de Structolipid®*	-0,146	-0,306; 0,013	0,072	0,083

Nutrición parenteral. Control glucémico. Eventos clínicos asociados al empleo de tres emulsiones lipídicas. Autor: P Matía Martín

Grupo, sexo*, edad e Infusión de Smoflipid®	-0,134	-0,362; 0,093	0,246	0,059
Grupo, sexo*, edad y fosfatasa alcalina plasmática basal*	-0,207	-0,417; 0,002	0,052	0,134
Grupo, sexo*, edad* y glucosa plasmática media*	-0,194	-0,350; -0,037	0,016	0,094
Grupo, sexo*, edad y fosfatasa alcalina plasmática media*	-0,095	-0,273; -0,082	0,292	0,099
Grupo, sexo, edad y fosfatasa alcalina plasmática media durante el seguimiento con NP*	-0,068	-0,256; 0,120	0,476	0,092
Grupo, sexo, edad e incremento medio de GGT durante el seguimiento con NP*	-0,228	-0,449; -0,008	0,043	0,098
Grupo, sexo*, edad y glucosa capilar máxima-mínima durante el seguimiento con NP	-0,179	-0,338; -0,019	0,029	0,063
Grupo, sexo*, edad* y coeficiente de variación de glucosa capilar*	-0,194	-0,354; -0,033	0,018	0,061

R²: Coeficiente de determinación (x100: explica el porcentaje de varianza de la variable dependiente explicada por las variables independientes incluidas en los modelos). *La asociación con estancia media se mantuvo significativa dentro de los modelos. **GGT**: Gamma-glutamiltanspeptidasa. **NP**: Nutrición parenteral. **Grupo**: IvsC. **Sexo**: hombres vs mujeres.

Se han sombreado las filas en las que se ha modificado la relación con respecto al total de la muestra.

Tras eliminar del análisis ajustado las variables que no resultaron significativas en su relación con estancia media (ln de estancia media) en el estudio univariado de los pacientes quirúrgicos, la relación entre esta y la asignación a grupo siguió siendo significativa tras ajustar por sexo y por: GGT plasmática basal, bilirrubina plasmática basal, tratamiento inicial con corticoides, desarrollo de infección, cantidad de Structolipid® infundida, glucosa plasmática media, bilirrubina plasmática media, bilirrubina plasmática media durante el seguimiento e incremento medio de GGT durante el seguimiento (**tabla 4.1.15**).

Tabla 4.1.15: Pacientes quirúrgicos. Relación entre estancia media y asignación a grupo de objetivo de control glucémico. Modelos ajustados eliminando edad e introduciendo todas las variables significativas en el modelo univariante (I)

	Coefficiente β	Intervalo de confianza 95%	p	R ²
Grupo, sexo*	-0,190	-0,350; -0,031	0,019	0,044
Grupo, sexo* y duración del tratamiento con NP*	-0,107	-0,254; 0,040	0,151	0,215
Grupo, sexo y glucosa plasmática basal*	-0,145	-0,305; 0,015	0,076	0,078
Grupo, sexo y GGT plasmática basal*	<0,001	<0,001; 0,001	0,026	0,098
Grupo, sexo* y fosfatasa alcalina plasmática basal*	-0,207	-0,416; 0,002	0,053	0,112
Grupo, sexo* y bilirrubina plasmática basal*	-0,257	-0,450; -0,065	0,009	0,118
Grupo, sexo* y tratamiento con corticoides al inicio (sí vs no)*	-0,186	-0,344; -0,028	0,021	0,073

GGT: Gamma-glutamiltanspeptidasa. NP: Nutrición parenteral.

Tabla 4.1.15: Pacientes quirúrgicos. Relación entre estancia media y asignación a grupo de objetivo de control glucémico. Modelos ajustados eliminando edad e introduciendo todas las variables significativas en el modelo univariante (II)

	Coefficiente β	Intervalo de confianza 95%	p	R ²
Grupo, sexo* y presencia de infección*	-0,178	-0,327; -0,029	0,020	0,167
Grupo, sexo* y cantidad de Structolipid® infundida *	-0,350	-0,591; -0,109	0,005	0,179
Grupo, sexo* e Infusión de Structolipid®*	-0,157	-0,317; 0,003	0,054	0,069
Grupo, sexo* e Infusión de Smoflipid®	-0,131	-0,359; 0,098	0,261	0,046

Nutrición parenteral. Control glucémico. Eventos clínicos asociados al empleo de tres emulsiones lipídicas. Autor: P Matía Martín

Grupo, sexo* y glucosa plasmática media*	-0,204	-0,362; -0,047	0,011	0,075
Grupo, sexo* y fosfatasa alcalina plasmática media*	-0,101	-0,280; 0,078	0,266	0,084
Grupo, sexo* y bilirrubina plasmática media*	-0,189	-0,350; -0,027	0,022	0,094
Grupo, sexo y fosfatasa alcalina plasmática media durante el seguimiento con NP*	-0,075	-0,264; 0,113	0,432	0,079
Grupo, sexo* y bilirrubina plasmática media durante el seguimiento con NP*	-0,202	-0,366; -0,038	0,016	0,096
Grupo, sexo e incremento medio de GGT durante el seguimiento con NP*	-0,228	-0,448; -0,008	0,042	0,097

GGT: Gamma-glutamyltranspeptidasa. NP: Nutrición parenteral.

El análisis de los **pacientes no quirúrgicos (n=95)** es comprometido, dada la disparidad de muestra entre ambos grupos (77 en **C** y 18 en **I** –solo procedentes de Oncología (88,8%) y de Medicina Interna (11,2%)-). Las variables basales únicamente difirieron en la edad de los sujetos incluidos (69,0 años –RI 50,5-80,5- en **C**; 58,5 años –RI 48,3-69,5- en **I**; $p=0,042$). Desaparecieron las diferencias en lo relativo a IMC ($23,1 \text{ kg/m}^2$ –DE 4,4- en **C** vs $22,2 \text{ kg/m}^2$ –DE 3,0- en **I**, $p=0,317$) y al tratamiento con la emulsión lipídica Clinoleic® (72,7% en **C** vs 55,6% en **I**; $p=0,154$).

La DE de la media de la glucemia capilar fue menor en el grupo **I** (12,54 vs 17,23 mg/dL en **C**; $p=0,041$) –también la DE de la media de glucemia capilar con transformación logarítmica ($p=0,022$)-. Lo mismo ocurrió con el CV de la glucemia capilar (13,71 en **C** vs 10,73 en **I**; $p=0,042$) –y con el CV de la glucemia capilar transformada ($p=0,024$). La media de la tasa de cambio absoluto de la glucemia capilar se observó significativamente más alta en **C** (0,72 vs 0,43 mg/h; $p=0,031$).

La adherencia al horario de control glucémico fue superior en I (66,7vs 35,1%; $p=0,014$). La comparación del resto de las variables relacionadas con glucemias –capilar y plasmática- y tratamiento insulínico fue similar a la de la muestra completa.

Ni la duración de la NP (10,0 días –RI 7,0-17,5- en C; 10,5 días –RI 7,8-12,5- en I; $p=0,728$), ni la estancia media (31,5 días –RI 20,0-53,8- en C; 25,5 días –RI 17,8-40,5- en I; $p=0,228$) resultaron estadísticamente diferentes entre grupos. Tampoco el tiempo libre de reingresos (3 meses después del alta – $p=0,531$ - y hasta el final del estudio –mediana 350 días en C vs 109 días en I – $p=0,377$ -) ni la mortalidad (3 meses después del inicio de la NP – $p=0,350$ - y hasta el final del estudio –mediana 352 días en C vs 88 días en I – $p=0,088$ -).

La diferencia estadísticamente significativa en el incremento medio de la fosfatasa alcalina durante el seguimiento desapareció en este subgrupo de pacientes no quirúrgicos (27,5 U/L –RI -19,0; 107,4- en C; -10,0 U/L –RI -22,5; 25,2- en I; $p=0,053$). El resto de las asociaciones relativas a la evolución bioquímica durante el seguimiento se mantuvieron similares a las de la muestra global.

El tamaño muestral de este grupo fue demasiado pequeño para realizar inferencias con análisis multivariante.

4.2.-Subestudio 1: Estudio comparativo de dos protocolos de infusión de insulina intravenosa (bolsa o infusión continua mediante bomba) en hiperglucemia asociada a nutrición parenteral en pacientes no críticos (estudio multicéntrico)

4.2.1.-Descripción basal

Se reclutaron 146 pacientes (36 del Hospital Carlos Haya de Málaga, 22 del Hospital de León, 6 del Hospital Gregorio Marañón de Madrid y 82 del Hospital Clínico San Carlos de Madrid). Se descartaron los casos en los que el tratamiento insulínico se pautó según escala rápida de tratamiento subcutáneo –sc- ($n=14$; 9,6%). Así, se analizaron 51 NP con insulina dentro de la

bolsa -sin dosis sc correctora (n=4; 2,7%); con dosis sc correctora (n=47; 32,2%)- y 81 con perfusión insulínica por bomba (61,4% de la muestra definitiva). Dado el tamaño muestral, se compararon los siguientes grupos de estudio: **A**=insulina dentro de la bolsa con/sin pauta correctora, **B**=insulina en perfusión. En la **tabla 4.2.1** se describen las características basales de los pacientes.

Los enfermos del grupo **B** fueron mayores, pero la diferencia no alcanzó significación estadística. La glucemia plasmática basal fue significativamente más alta en **A** (133,0 mg/dL vs 108,0 mg/dL), y en más pacientes en **B** la NP fue requerida tras un acto quirúrgico - 82,7% frente a 62,7%- (**tabla 4.2.1**).

También se observaron discrepancias en la composición de la NP. En términos absolutos, las cantidades de kcal y de lípidos infundidos diariamente fueron más bajas en **B**. Las dosis de kcal (24,4 vs 27,7 kcal/kg), lípidos (0,8 vs 1,0 g/kg) y aminoácidos (1,2 vs 1,4 g/kg), relativas al peso corporal, fueron menores en **B**. La infusión diaria de glucosa, así como su ritmo de administración, fueron similares entre grupos (**tabla 4.2.2**).

Tabla 4.2.1: Descripción basal de la muestra con dos protocolos de insulinización en NP

	A (n=51)	B (n=81)	p
Edad (años) –media (DE)-	63,4 (15,3)	67,9 (11,9)	0,211
Sexo –n (% mujeres)-	22(43,1)	46 (56,8)	1,000
IMC (kg/m ²) -mediana (RI)-	25,9 (23,1-27,8)	24,3 (22,7-27,3)	1,000
Glucemia basal (mg/dL) -mediana (RI)-	133,0 (109,0-166,0)	108,0 (89,0-142,5)	0,002

Patología principal –n (%)–			
-Cirugía (oncológica o no)	32 (62,7)	67 (82,7)	0,002
-Oncología	10 (19,6)	13 (16,0)	
-Digestiva médica	5 (9,8)	0 (0,0)	
-Sepsis/infección	4 (7,8)	1 (1,2)	

A=insulina dentro de la bolsa con/sin pauta correctora. B=insulina en perfusión. DE: Desviación estándar. RI: Rango intercuartílico.

Tabla 4.2.2: Descripción basal de las características de la NP en cada protocolo de insulinización

	A (n=51)	B (n=81)	p
Kcal totales -mediana (RI)-	1685,0 (1612,5-1880,0)	1608,0 (1550,0-1760,0)	0,001
Kcal/kg –media (DE)-	27,7 (4,1)	24,4 (3,3)	<0,001
Lípidos (g) -mediana (RI)-	67,0 (55,6-70,0)	50,0 (50,0-56,0)	<0,001
Lípidos (g/kg) –media (DE)-	1,0 (0,2)	0,8 (0,2)	<0,001
Glucosa (g) -mediana (RI)-	200,0 (175,0-215,0)	200,0 (187-225)	0,201
Glucosa (mg/kg/minuto)–media (DE)-	2,0 (0,4)	2,1 (0,4)	0,280
Aminoácidos (g/kg) –media (DE)-	1,4 (0,3)	1,2 (0,2)	0,002

A=insulina dentro de la bolsa con/sin pauta correctora. B=insulina en perfusión. DE: Desviación estándar. RI: Rango intercuartílico.

4.2.2.-Control glucémico e infusión de insulina

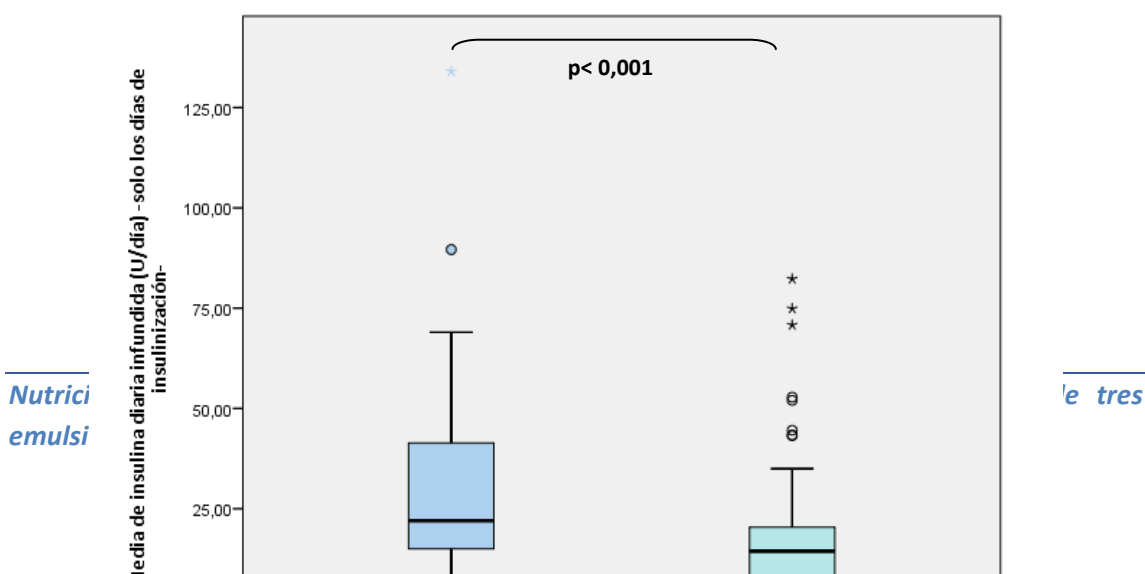
La cantidad administrada de insulina fue significativamente menor en el grupo **B** (en cualquier tipo de valoración -U/24 h, U/h, U/g de glucosa y U/kg de peso; en este último caso: 0,19 U/kg en **B** vs 0,33 U/kg en **A**-). Además, la glucosa media capilar fue más baja en el mismo grupo (131,6 mg/dL en **B** vs 145,6 mg/dL en **A**) y los días con glucosa capilar inferior a 140 mg/dL también fueron menos (3 días en **B** vs 8 días en **A**-p<0,001-). El grupo **B** tuvo menor porcentaje de hipoglucemias (1,2 vs 11,8 % -p=0,013-) –**tabla 4.2.3 y figuras 4.2.1 - 4.2.7**-.

Tabla 4.2.3: Resultados en relación a control glucémico y a tratamiento insulínico en los dos protocolos de insulinización

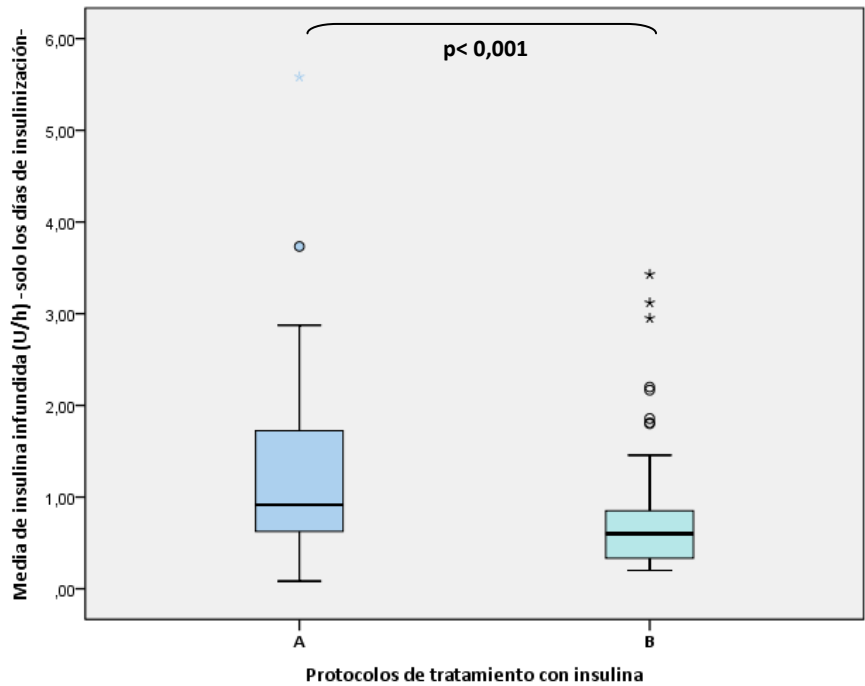
	A (n=51)	B (n=81)	p
Dosis media de insulina (U/24 h) -mediana (RI)-	22,20 (15,00-42,00)	14,40 (8,00-21,23)	<0,001
Dosis media de insulina (U/h) -mediana (RI)-	0,92 (0,63-1,75)	0,60 (0,33-0,89)	<0,001
Dosis media de insulina (U/kg) -mediana (RI)-	0,33 (0,22-0,56)	0,19 (0,12-0,30)	<0,001
Dosis media de insulina (U/g de glucosa) -mediana (RI)-	0,13 (0,08-0,20)	0,06 (0,04-0,10)	<0,001
Glucemia capilar media (mg/dl) -mediana (RI)-	145,6 (129,5-166,0)	131,6 (123,7-141,3)	0,002
Días con glucemias > 140 mg/dl -mediana (RI)-	8,0 (5,0-14,5)	3,0 (2,0-5,0)	<0,001
Hipoglucemia -n (%)-	6 (11,8)	1 (1,2)	0,013
	B (n=51)	C (n=17)	p
Coefficiente de variación de la glucosa capilar (%)—media (DE)-	8,00 (4,00)	11,0 (6,00)	0,114

A=insulina dentro de la bolsa con/sin pauta correctora. B=insulina en perfusión. DE: Desviación estándar. RI: Rango intercuartílico.

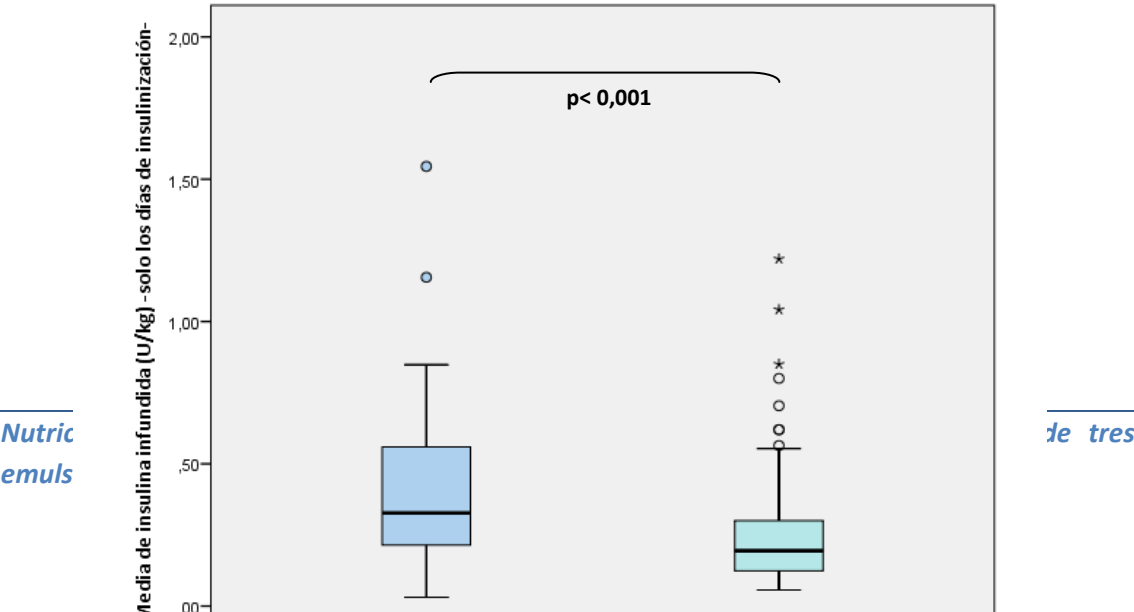
No se describieron diferencias en los valores del coeficiente de variación de la glucosa capilar entre grupos, si bien este análisis solo pudo llevarse a cabo en los pacientes que habían participado en el estudio multicéntrico. La forma de valorar esta variabilidad fue diferente en los dos estudios: cambios en las 4 determinaciones diarias (intradía) en el estudio multicéntrico y cambios día a día en el estudio sobre dos objetivos de control glucémico (tabla 6.2.1).



A=insulina dentro de la bolsa con/sin pauta correctora. B=insulina en perfusión.
Figura 4.2.1: Necesidades diarias de insulina en función del protocolo de insulinización (U/día)

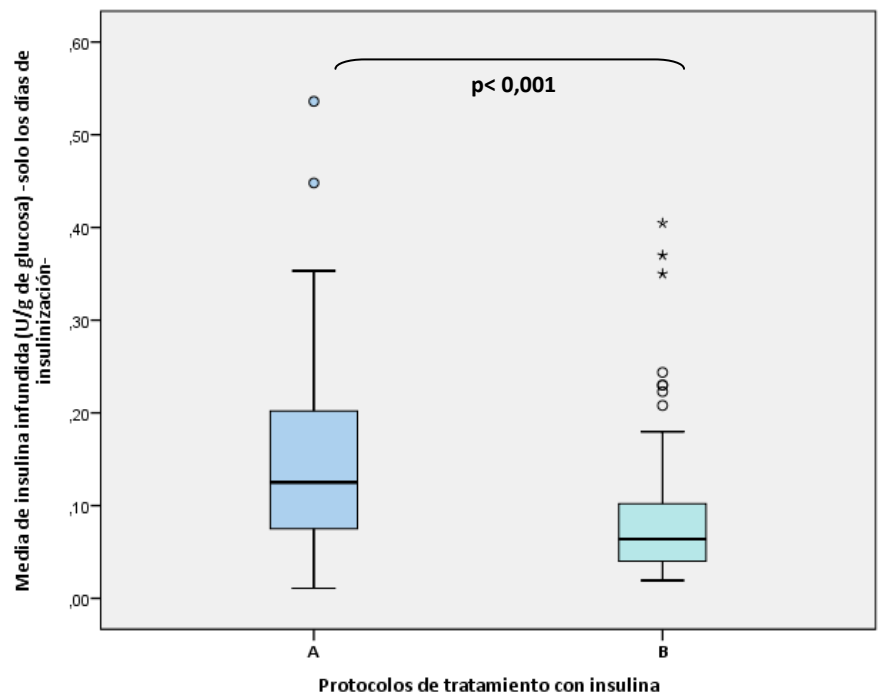


A=insulina dentro de la bolsa con/sin pauta correctora. B=insulina en perfusión.
Figura 4.2.2: Necesidades diarias de insulina en función del protocolo de insulinización (U/kg)



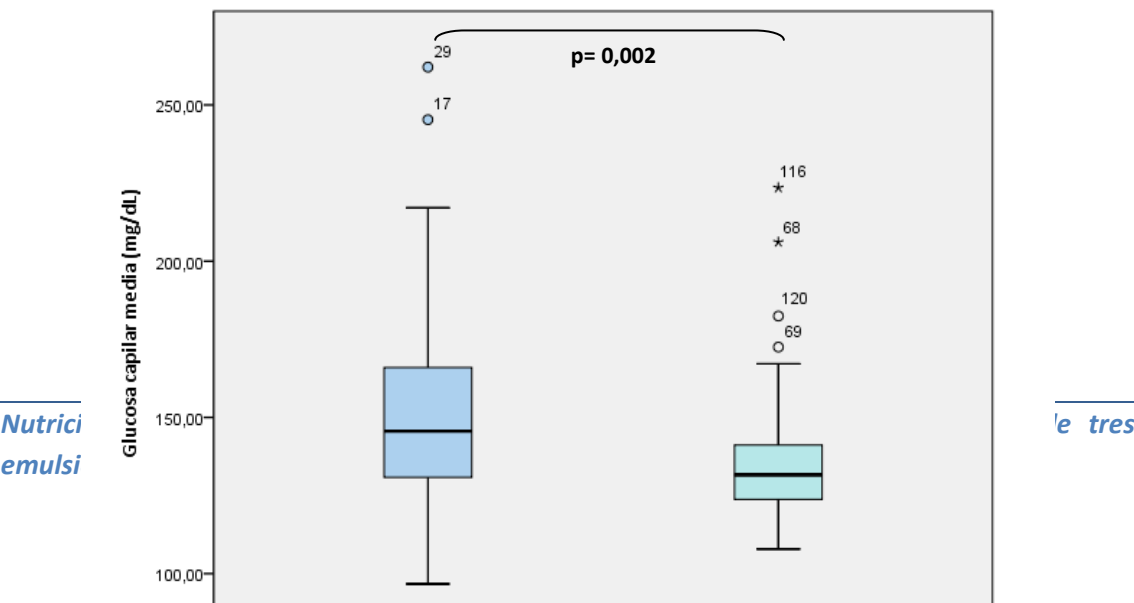
A=insulina dentro de la bolsa con/sin pauta correctora. B=insulina en perfusión.

Figura 4.2.3: Necesidades diarias de insulina en función del protocolo de insulinización (U/kg)

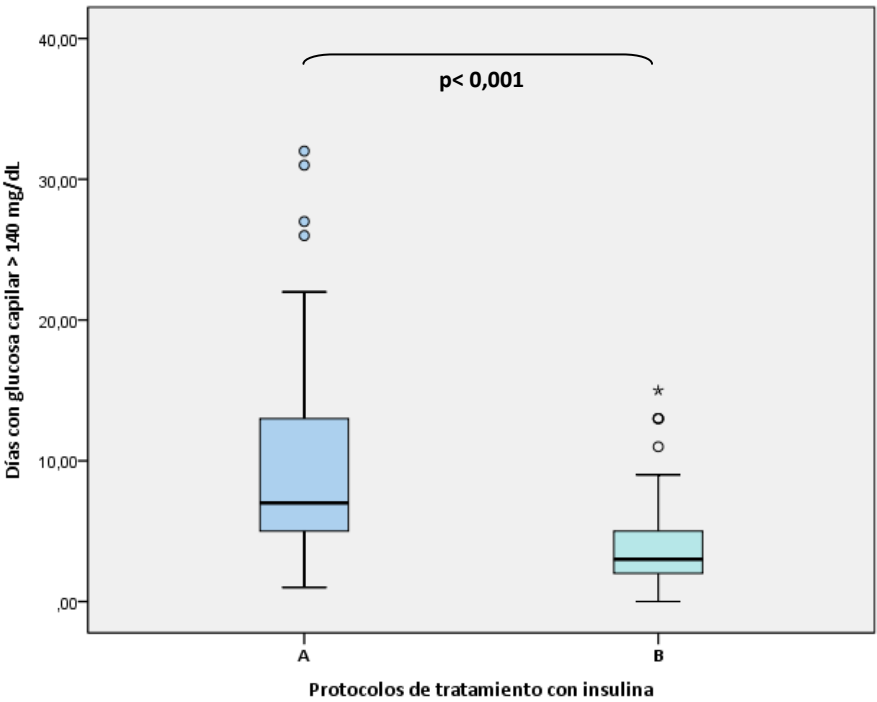


A=insulina dentro de la bolsa con/sin pauta correctora. B=insulina en perfusión.

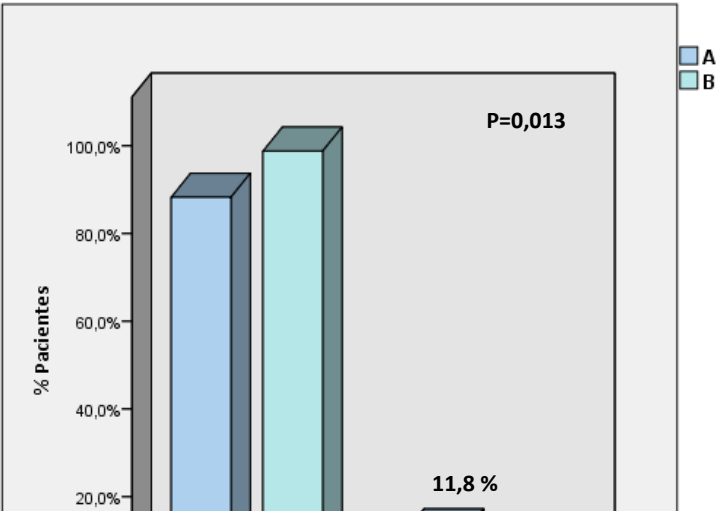
Figura 4.2.4: Necesidades diarias de insulina en función del protocolo de insulinización (U/gramos de glucosa)



A=insulina dentro de la bolsa con/sin pauta correctora. B=insulina en perfusión.
Figura 4.2.5: Glucosa capilar media en función del protocolo de insulinización



A=insulina dentro de la bolsa con/sin pauta correctora. B=insulina en perfusión.
Figura 4.2.6: Días con glucosa capilar superior a 140 mg/dL en cada protocolo de insulinización



A=insulina dentro de la bolsa con/sin pauta correctora. B=insulina en perfusión.*p<0,05.

Figura 4.2.7: Episodios de hipoglucemia en cada protocolo de insulinización

4.2.3.-Eventos clínicos

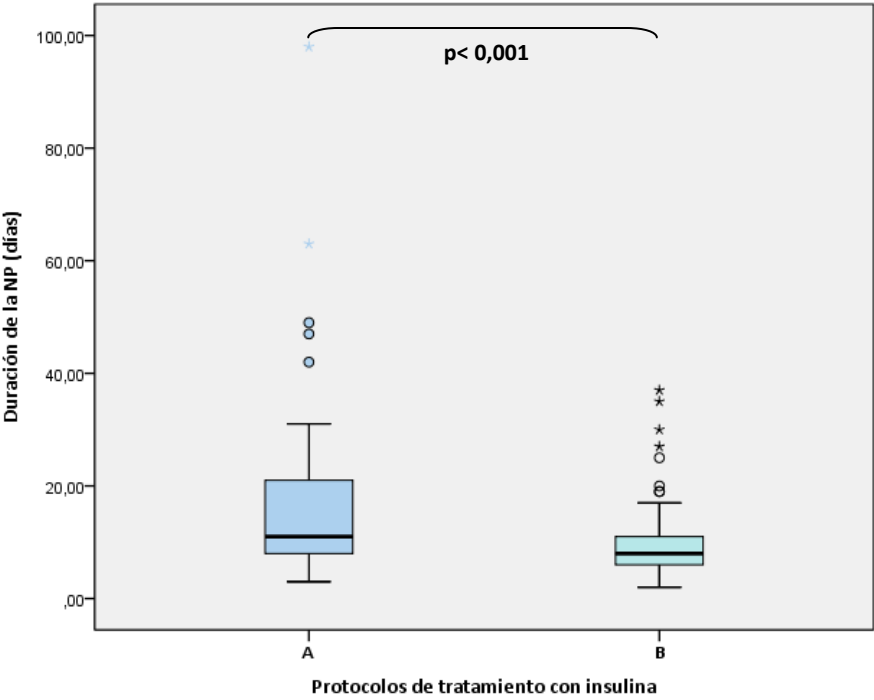
Entre grupos solo se observaron dos diferencias en eventos clínicos relevantes. La dependencia de la NP duró menos días en el grupo **B** que en **A** (8 vs 11 días –p<0,001-). Del mismo modo, la estancia media fue más corta en **B** (26,0 vs 36,5 días en **A** –p=0,003-). No se encontraron diferencias en infección y mortalidad intrahospitalaria. El tiempo libre de reingreso, y la supervivencia en 30 y 90 días no fue diferente entre grupos –**tabla 4.2.4; figuras 4.2.8 – 6.3.11.**

Tabla 4.2.4: Eventos clínicos según protocolo de tratamiento insulínico

	A (n=51)	B (n=81)	p
Duración de la NP (días) -mediana (RI)-	11,0 (8,0-22,0)	8,0 (6,0-11,0)	<0,001
Estancia media (días) -mediana (RI)-	36,5 (23,8-57,0)	26,0 (17,0-34,5)	0,003
Infección intrahospitalaria –n (%)-	9 (18,0)	26 (32,1)	0,076
Muerte intrahospitalaria –n (%)-	4 (7,8)	10 (12,3)	0,413

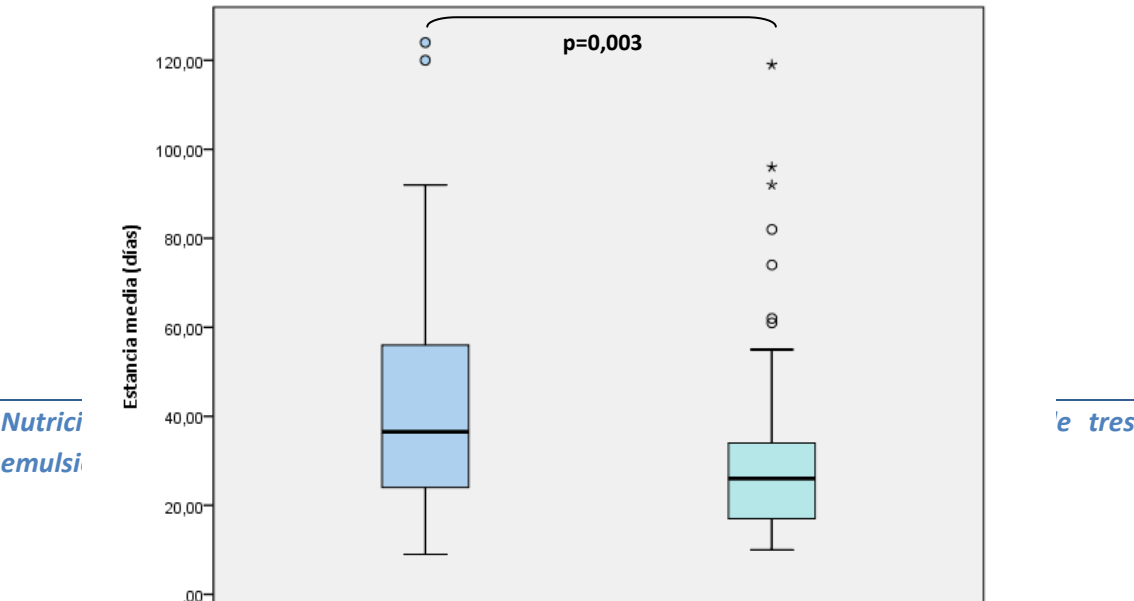
Sin reingreso en 30 días-n- (%)	37 (78,7)	52 (82,5)	0,357
Supervivencia en 30 días -n- (%)	46 (90,2)	69 (87,3)	0,619
Sin reingreso en 3 meses -n- (%)	34 (72,3)	47 (74,6)	0,260
Supervivencia en 3 meses -n- (%)	44 (86,3)	65 (82,3)	0,546

A=insulina dentro de la bolsa con/sin pauta correctora. B=insulina en perfusión.DE: Desviación estándar. RI:Rango intercuartílico. Reingresos evaluados en aquellos sin muerte intrahospitalaria (47 y 63 pacientes en cada grupo, respectivamente).



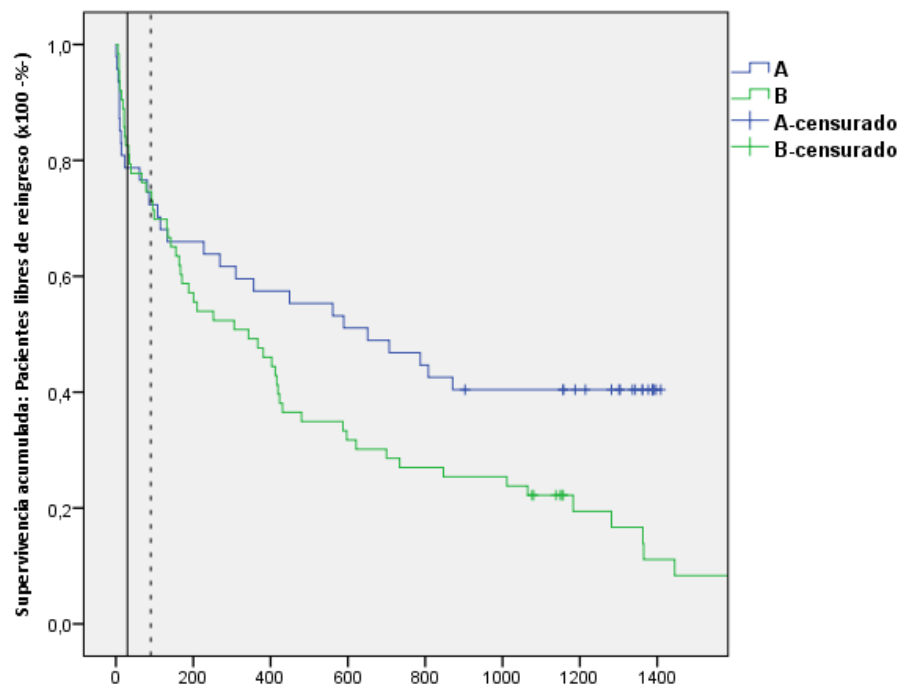
A=insulina dentro de la bolsa con/sin pauta correctora. B=insulina en perfusión.

Figura 4.2.8: Duración de la NP en función del protocolo de insulinización



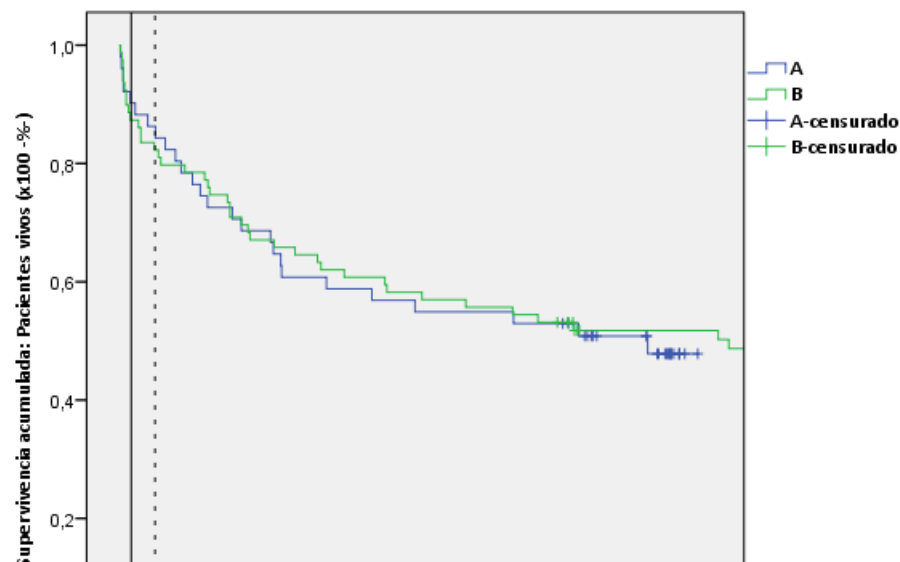
A=insulina dentro de la bolsa con/sin pauta correctora. B=insulina en perfusión.*p<0,05.

Figura 4.2.9: Estancia media en función del protocolo de insulinización



A=insulina dentro de la bolsa con/sin pauta correctora. B=insulina en perfusión. Mediana de tiempo libre de reingreso (A vs B): 651 vs 343 días ($p=0,184$). La línea vertical punteada señala, en las curvas, los pacientes libres de reingreso tres meses después del alta. La línea vertical continua, los pacientes libres de reingreso un mes después del alta.

Figura 4.2.10: Tiempo libre de reingreso en los supervivientes de la hospitalización con NP



A=insulina dentro de la bolsa con/sin pauta correctora. **B**=insulina en perfusión. Mediana de supervivencia (**A** vs **B**): 1339 vs 1545 días ($p= 0,866$). La línea vertical punteada señala, en las curvas, los pacientes libres de reingreso tres meses después del alta. La línea vertical continua, los pacientes libres de reingreso un mes después del alta.

Figura 4.2.11: Supervivencia en función del protocolo de tratamiento insulínico

4.3.-Subestudio 2: Evolución clínica con tres emulsiones lipídicas en nutrición parenteral en pacientes no críticos

4.3.1.-Descripción basal

Se incluyeron 292 NP. La distribución de las emulsiones lipídicas fue: Clinoleic® -CL- n=154, Smoflipid® -SM- n=68 y Structolipid® -ST- n= 70.

En la **tabla 4.3.1** se muestran los datos basales de la muestra.

Tabla 4.3.1: Datos basales en función del tipo de emulsión lipídica

	Clinoleic® (n=154)	Structolipid® (n=70)	Smoflipid® (n=68)	p
Edad (años) –mediana (RI)-	69,0 (54,8-77,3)	69,0 (61,0-75,0)	66,0 (55,5-74,0)	0,355
Sexo –n (% mujeres)-	65 (42,2)	28 (39,7)	23 (34,3)	0,532
IMC (kg/m2) -media (DE)-	24,2 (4,5)	23,6 (3,9)	24,8 (4,4)	0,298
Servicios (%)				
Cirugía	84 (54,5)	44 (62,9)	59 (79,4)	<0,001
Oncología	16 (10,4)	3 (4,3)	8 (11,8)	
Ap .digestivo	8 (5,2)	0 (0,0)	0 (0,0)	
Hematología	1 (0,6)	13 (18,6)	0 (0,0)	
M. Interna	29 (18,8)	4 (5,7)	1 (1,5)	
Ginecología	2 (1,3)	0 (0,0)	0 (0,0)	
Traumatología	2 (1,3)	0 (0,0)	0 (0,0)	
Urología	9 (5,8)	5 (7,1)	5 (7,4)	
Nefrología	3 (1,9)	1 (1,4)	0 (0,0)	
Motivo de NP n (%)				
Cga de ap digestivo	78 (50,6)	41 (58,6)	49 (72,1)	0,001
Diarrea	3 (1,9)	0 (0,0)	1 (1,5)	
Fístula	3 (1,9)	1 (1,4)	3 (4,4)	
Hemorragia GI	4 (2,6)	3 (4,3)	2 (2,9)	
Ileo	7 (4,5)	4 (5,7)	1 (1,5)	
Mucositis	3 (1,9)	12 (17,1)	0 (0,0)	
Obst. intestinal	24 (15,6)	5 (7,1)	6 (8,8)	
Disfagia	6 (3,9)	0 (0,0)	0 (0,0)	
Vómitos	4 (2,6)	0 (0,0)	1 (1,5)	
Otros	22 (14,2)	4 (5,7)	5 (7,3)	

DE: Desviación estándar. IMC: Índice de masa corporal. NP: Nutrición parenteral. RI: Rango intercuartílico.

No se observaron diferencias en cuanto a la edad de los pacientes, la distribución por sexos o el peso corporal. Más pacientes en el grupo de tratamiento con **SM** fueron quirúrgicos ($p<0,001$), y la distribución por patologías fue más variada en los enfermos con **CL** y **ST**.

Con respecto a los parámetros analíticos basales, (**tabla 4.3.2**) no hubo diferencias en la glucemia, los triglicéridos y los parámetros hepáticos salvo en el valor de GGT y de fosfatasa alcalina. En el primer caso el nivel fue significativamente mayor en el grupo con **ST** que en los otros dos. La fosfatasa alcalina fue más alta en los grupos con **CL** y con **STL**, y entre ellos también se observó una diferencia estadísticamente significativa.

Tabla 4.3.2: Parámetros analíticos basales en función de la emulsión lipídica

	Clinoleic® (n=154)	Structolipid® (n=70)	Smoflipid® (n=68)	p
Glucosa plasmática (mg/dl) -mediana (RI)-	98,0 (84,0-117,0)	101,5 (93,0-117,3)	104,0 (79,0-126,0)	0,476
Triglicéridos (mg/dL) -mediana (RI)-	100,0 (81,5-144,0)	121,0 (90,0-154,5)	91,0 (69,0-157,0)	0,091
ALT (UI/L) -mediana (RI)-	21,0 (12,3-39,0)	25,0 (12,8-42,5)	20,0 (11,0-35,0)	0,468
AST (UI/L) -mediana (RI)-	23,0 (16,0-38,0)	23,5 (18,0-39,3)	20,0 (17,0-29,0)	0,284
GGT (UI/L)-mediana (RI)-	51,0 (22,8-126,0)	129,0 (41,0- 219,0)	47,0 (22,0-132,0)	0,025*¥
Fosfatasa alcalina (UI/L) -mediana (RI)-	187,0 (113,5-259,0)	214,5 (151,0-416,3)	103,5 (70,0-155,5)	<0,001*#¥
Bilirrubina(mg/dL) -mediana (RI)-	0,7 (0,5-1,1)	0,6(0,4-1,0)	0,6(0,4-0,9)	0,535

*p <0,05 CL vs ST; # p <0,05 CL vs SM; ¥ p<0,05 ST vs SM. **CL:** Clinoleic®, **ST:** Structolipid®, **SM:** Smoflipid®.
ALT: Alaninaaminotransferasa. **AST:** Aspartatoaminotransferasa. **DE:** Desviación estándar. **GGT:** Gamma-glutamyltranspeptidasa. **NP:** Nutrición parenteral. **RI:** Rango intercuartílico.

La composición de la NP se muestra en la tabla **tabla 4.3.3** Tanto la cantidad de Kcal administradas, como la de aminoácidos y glucosa ajustadas al peso corporal, fueron más bajas en el grupo con **CL** ($p<0,05$ para todas las comparaciones, salvo en la diferencia entre **CL** y **SM** en las Kcal prescritas), sin embargo, la dosis de lípidos/kg de peso corporal fue más elevada en **CL** con respecto a los otros grupos.

Tabla 4.3.3: Composición media de la NP empleada en función de la emulsión lipídica

	Clinoleic® (n=154)	Structolipid® (n=70)	Smoflipid® (n=68)	p
NP: Kcal /Kg/día -media (DE)-	24,31 (4,64)	25,85 (3,58)	25,04 (3,88)	0,039*
NP: g aminoácidos/Kg/día -mediana (RI)-	1,14 (0,98-1,30)	1,30 (1,19-1,46)	1,30 (1,14-1,48)	<0,001*#
NP: mg glucosa/Kg/minuto -media (DE)-	2,03 (0,42)	2,34 (0,34)	2,24 (0,41)	<0,001*#
NP: g lípidos/Kg/día -mediana (RI)-	0,86 (0,74-1,00)	0,79 (0,64-0,86)	0,77 (0,68-0,86)	<0,001*#

*p <0,05 CL vs ST; # p <0,05 CL vs SM; ¥ p<0,05 ST vs SM. **CL:** Clinoleic®. **ST:** Structolipid®. **SM:** Smoflipid®
DE: Desviación estándar. **NP:** Nutrición parenteral. **RI:** Rango intercuartílico.

4.3.2.-Eventos clínicos

Al tratarse de un subestudio de un trabajo encaminado a la evaluación de la efectividad de dos objetivos de control glucémico, en la **tabla 4.3.4** se muestran los parámetros relacionados con dichos resultados clínicos.

Solo se observaron diferencias significativas en el porcentaje de pacientes con tratamiento insulínico (56,7% en el grupo con **SM**, frente a un 17,5 y un 15,7% en los grupos con **CL** y **ST** respectivamente) y en la glucemia plasmática media durante el seguimiento (más elevada en el grupo con **ST**, aunque la diferencia solo resultó estadísticamente significativa entre **CL** y **ST**).

No se encontraron diferencias significativas entre grupos en la duración de la NP, complicaciones, número de cultivos positivos, mortalidad intra-y extrahospitalaria ni en el reingreso, sin embargo, la estancia media fue significativamente más corta en los grupos con **CL** y **SM** (26 y 25 días, frente a 34 con **ST** –p=0,007 para la comparación global-) –**tabla 4.3.5**–.

Tabla 4.3.4: Control glucémico en función del tipo de emulsión lipídica

	Clinoleic® (n=154)	Structolipid® (n=70)	Smoflipid® (n=68)	p
Glucemia capilar (mg/dL) -mediana (RI)-	123,3 (111,5-133,3)	126,2 (117,4-142,1)	122,5 (113,8-132,7)	0,069
Glucemia capilar máxima-mínima –Rango- (mg/dL) -mediana (RI)-	39,0 (25,0-62,0)	44,5 (30,0-83,5)	44,0 (29,3-60,3)	0,162
DE media glucemia capilar (mg/dL) -mediana (RI)-	13,29 (9,38-20,99)	15,85 (10,75-24,53)	15,64 (10,13-19,94)	0,140
Coeficiente de variación de glucemia capilar (DE/media) (%) -mediana (RI)-	11,50 (8,25-16,52)	12,63 (9,45-18,72)	12,44 (9,00-16,43)	0,332
DE media glucemia capilar –transformación ln- (mg/dL) -mediana (RI)-	0,11 (0,08-0,16)	0,13 (0,09-0,18)	0,12 (0,09-0,16)	0,289
Coeficiente de variación de glucemia capilar – transformación ln- (DE/media) (%) -mediana (RI)-	2,36 (1,71-3,27)	2,60 (1,95-3,61)	2,51 (1,91-3,44)	0,359
Media de la tasa de cambio absoluto de Glucemia capilar (mg/h) -mediana (RI)-	0,54 (0,38-0,81)	0,68 (0,45-0,93)	0,58 (0,40-0,86)	0,051
Tratamiento con insulina –n-(%)	27 (17,5)	11 (15,7)	38 (56,7)	<0,001#¥
Glucosa plasmática media (mg/dL) -mediana (RI)-	108,3 (94,9-125,1)	113,3 (102,6-128,5)	106,6 (89,9-127,8)	0,149
Glucosa plasmática media durante el seguimiento (mg/dL) -mediana (RI)-	108,3 (97,6-131,1)	124,5 (104,8-142,0)	109,5 (90,1-129,4)	0,009*
Incremento de la glucosa plasmática durante el seguimiento (mg/dL) -mediana (RI)-	11,0 (-8,0; 31,8)	14,0 (1,0; 40,0)	11,00 (-21,00; 34,00)	0,174
Hipoglucemia –n- (%)	2 (1,3)	0 (0)	0 (0)	0,272

*p <0,05 CL vs ST; # p <0,05 CL vs SM; ¥ p<0,05 ST vs SM. **CL:** Clinoleic®. **ST:** Structolipid®. **SM:** Smoflipid®
DE: Desviación estándar. **ln:** Logaritmo neperiano. **RI:** Rango intercuartílico.

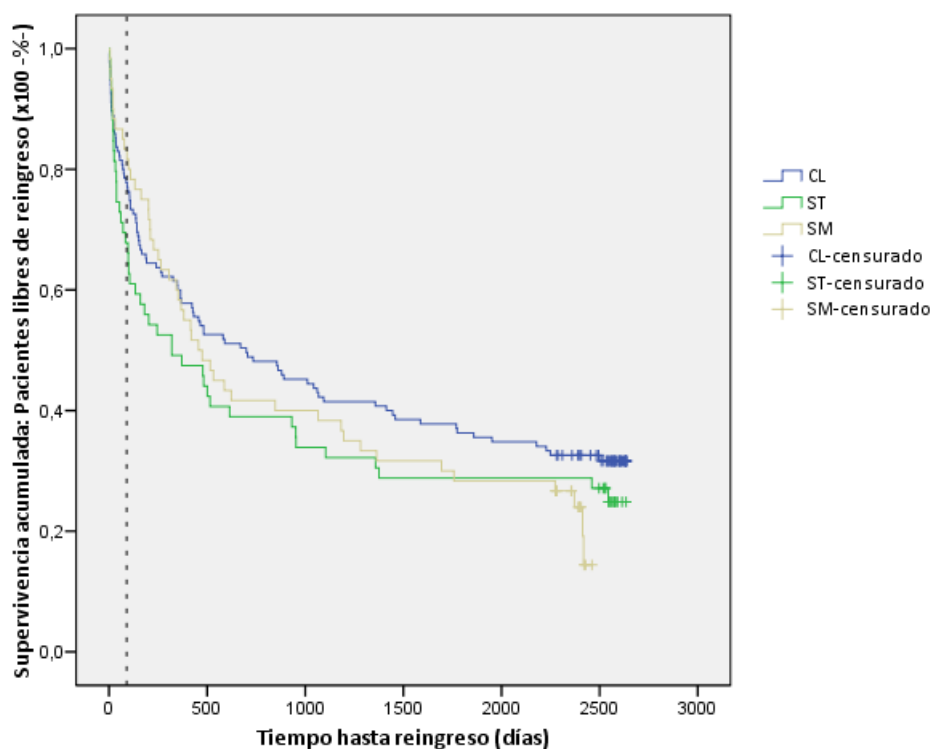
Tabla 4.3.5: Eventos clínicos asociados a cada tipo de emulsión lipídica

	Clinoleic® (n=154)	Structolipid® (n=70)	Smoflipid® (n=68)	p
Días de duración de la NP (días) -mediana (RI)	8 (5-14)	10 (7-16)	8 (6-11)	0,069
Estancia media (días) -mediana (RI)-	26 (16-43)	34 (21-54)	25 (17-36)	0,007*¥
Número de cultivos positivos –n- (%)				
• 0	99 (64,3)	39 (55,7)	41 (60,3)	0,213
• 1	27 (17,5)	12 (17,5)	18 (26,5)	
• 2	19 (12,3)	14 (20,0)	6 (8,8)	
• 3	6 (3,9)	5 (7,1)	3 (4,4)	
• 4	3 (1,9)	0 (0)	0 (0)	
Complicaciones –n- (%)				
• 0	99 (64,3)	39 (55,7)	41 (60,3)	0,214
• 1	28 (18,2)	12 (17,5)	18 (26,5)	
• 2	18 (11,7)	14 (20,0)	6 (8,8)	
• 3	6 (3,9)	5 (7,1)	3 (4,4)	
• 4	3 (1,9)	0 (0)	0 (0)	
Presencia de infección –n- (%)	55 (31,7)	31 (44,3)	27 (39,7)	0,466
Mortalidad intrahospitalaria –n- (%)	19 (12,3)	11 (15,7)	8 (11,8)	0,738
Reingreso& –n- (%)	92 (59,7)	44 (62,9)	47 (69,1)	0,412
Tiempo hasta reingreso (días)&-mediana (RI)-	700,0 (105,0-2498,0)	320,0 (38,0-2518,0)	465,5 (173,3-2278,5)	0,339
Sin reingreso en 3 meses&–n- (%)	105 (77,8)	40 (67,8)	50 (83,3)	0,123
Supervivencia en 3 meses&& –n- (%)	118 (79,2)	58 (82,9)	57 (83,8)	0,662

*p <0,05 CL vs ST; # p <0,05 CL vs SM; ¥ p<0,05 ST vs SM. CL: Clinoleic®. ST: Structolipid®. SM: Smoflipid®

&: Seleccionando solo los pacientes que no fallecieron durante el ingreso. &&: Desde el inicio de la NP. NP: Nutrición parenteral. RI: Rango intercuartílico.

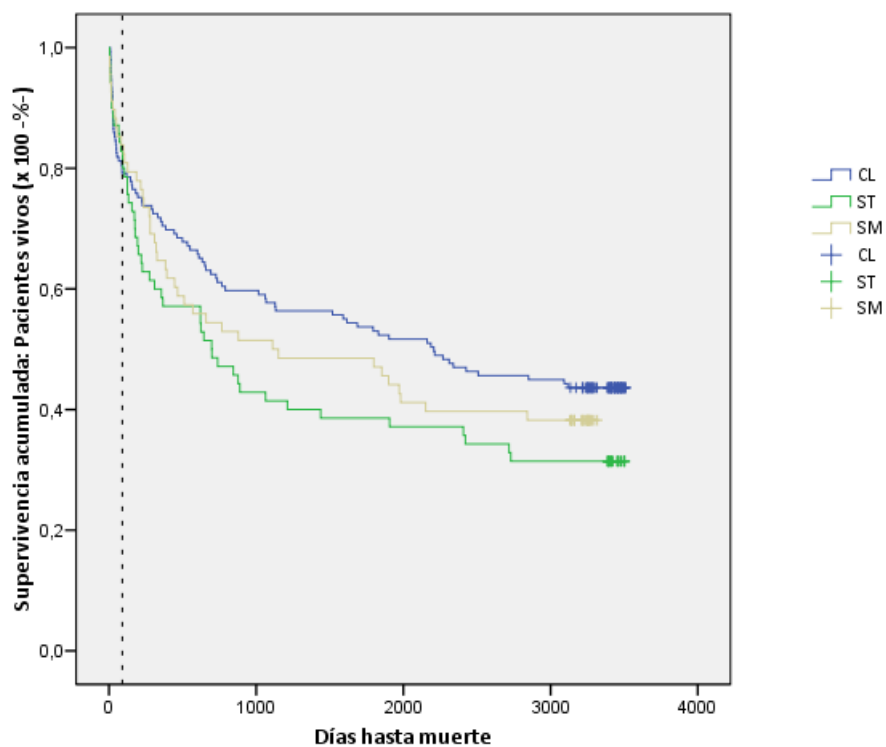
Las figuras 4.3.1 y 4.3.2 muestran, respectivamente, las curvas de supervivencia para tiempo libre de reingreso y para tiempo libre de muerte en relación con las emulsiones lipídicas empleadas. No se hallaron diferencias entre ellas.



Mediana de tiempo libre de reingreso (**CL** vs **ST** vs **SM**): 700vs 320 vs 456 días ($p=0,376$)

La línea vertical punteada señala, en las curvas, los pacientes libres de reingreso tres meses después del alta.

Figura 4.3.1: Tiempo libre de reingreso en los supervivientes



Mediana de supervivencia (**CL** vs **ST** vs **SM**): 2207 vs 697 vs 1112 días ($p=0,209$)

La línea vertical punteada señala, en las curvas, los pacientes vivos tres meses después del alta.

Figura 4.3.2: Supervivencia en función de la emulsión lipídica utilizada

Como sucedió con los valores basales de GGT y de fosfatasa alcalina, durante todo el ingreso y mientras duró la NP, sus cifras plasmáticas fueron significativamente más altas en los enfermos con **ST**. No obstante, también el aumento medio de la fosfatasa alcalina asociado a la NP fue significativamente mayor en el grupo con **ST** (61 UI/L frente a 5 y -9 UI/L con **CL** y **SM**, en cada caso; $p < 0,05$ para ambas comparaciones)-**tabla 4.3.6**-.

Tabla 4.3.6: Evolución bioquímica en función del tipo de emulsión lipídica (I)

	Clinoleic® (n=154)	Structolipid® (n=70)	Smoflipid® (n=68)	p
PCR (mg/dl)-media (DE)-	8,71 (7,27)	9,33 (5,57)	10,06 (6,99)	0,538
Durante el ingreso:				
Triglicéridos plasmáticos medios (mg/dL) - mediana (RI)-	143,0 (108,8-197,4)	132,0 (97,0-194,0)	124,0 (92,2-192,9)	0,292
ALT plasmática media (UI/L) -mediana (RI)-	27,5 (16,0-44,1)	29,3 (16,3-53,8)	24,5 (12,5-44,0)	0,439
AST plasmática media (UI/L) -mediana (RI)-	27,5 (20,1-37,0)	29,0 (16,6-50,0)	24,0 (17,7-36,0)	0,138
GGT plasmática media (UI/L) -mediana (RI)-	91,8 (51,5-190,8)	182,6 (80,4-283,1)	125,1 (51,9-264,5)	0,005*
Fosfatasa alcalina plasmática media (UI/L) - mediana (RI)-	185,0 (125,7-292,0)	239,4 (173,6-413,3)	116,0 (78,0-167,8)	<0,001*#¥
Bilirrubina plasmática media (mg/dL)- mediana (RI)-	0,6(0,5-0,9)	0,6 (0,5-0,9)	0,6 (0,4-0,9)	0,985
Durante el tratamiento con NP:				
Triglicéridos plasmáticos medios (mg/dL) - mediana (RI)-	154,0 (114,3-211,8)	138,5 (96,3-204,3)	135,8 (97,5-198,5)	0,218
ALT plasmática media (UI/L) -mediana (RI)-	26,0 (15,0-47,3)	27,5 (16,0-60,7)	26,0 (12,5-48,8)	0,541
AST plasmática media (UI/L) -mediana (RI)-	27,2 (20,9-40,3)	26,0 (19,3-47,0)	26,0 (17,0-39,8)	0,363
GGT plasmática media (UI/L) -mediana (RI)-	111,0 (56,0-222,0)	197,5 (95,5-323,1)	142,0 (63,2-266,0)	0,010*
Fosfatasa alcalina plasmática media (UI/L) - mediana (RI)-	180,5 (122,6-294,5)	327,3 (189,0-429,0)	112,0 (71,0-179,7)	<0,001*#¥
Bilirrubina plasmática media (mg/dL)- mediana (RI)-	0,5 (0,4-0,7)	0,6 (0,5-0,9)	0,6 (0,4-0,9)	0,415

*p < 0,05 CL vs ST; # p < 0,05 CL vs SM; ¥ p < 0,05 ST vs SM. **CL**: Clinoleic®. **ST**: Structolipid®. **SM**: Smoflipid®

ALT: Alaninaaminotransferasa. **AST**: Aspartatoaminotransferasa. **DE**: Desviación estándar. **GGT**: Gamma-glutamyltranspeptidasa. **NP**: Nutrición parenteral. **PCR**: Proteína C reactiva. **RI**: Rango intercuartílico.

Tabla 4.3.6: Evolución bioquímica en función del tipo de emulsión lipídica (II)

	Clinoleic® (n=154)	Structolipid® (n=70)	Smoflipid® (n=68)	p
Incremento durante el tratamiento con NP:				
Triglicéridos plasmáticos medios (mg/dL) - media (DE)-	47,5 (64,1)	18,5 (83,8)	48,0 (81,2)	0,168
ALT plasmática media (UI/L) -mediana (RI)-	1,0 (-10,8; 19,5)	1,0 (-8,8; 26,0)	-1,0 (-8,8; 13,8)	0,830
AST plasmática media (UI/L) -mediana (RI)-	3,0 (-11,0; 16,8)	1,8 (-8,8; 19,5)	1,7 (-4,0; 14,0)	0,999
GGT plasmática media (UI/L) -mediana (RI)-	36,3 (-7,3; 107,4)	47,0 (-74,0; 214,3)	38,5 (4,9; 149,3)	0,547
Fosfatasa alcalina plasmática media (UI/L) - mediana (RI)-	5,0 (-27,8; 67,9)	61,0 (-16,5; 142,0)	-9,0 (-23,3; 48,3)	0,021*¥
Bilirrubina plasmática media (mg/dL)- mediana (RI)-	-0,15 (-0,34; 0,08)	-0,03 (-0,25; 0,13)	-0,07 (-0,30; 0,20)	0,191

*p <0,05 CL vs ST; # p <0,05 CL vs SM; ¥ p<0,05 ST vs SM. **CL:** Clinoleic®. **ST:** Structolipid®. **SM:** Smoflipid®

ALT: Alaninaaminotransferasa. **AST:** Aspartatoaminotransferasa. **DE:** Desviación estándar. **GGT:** Gamma-glutamyltranspeptidasa. **NP:** Nutrición parenteral. **PCR:** Proteína C reactiva. **RI:** Rango intercuartílico.

En el estudio de correlaciones no pudo observarse ninguna asociación entre el cambio medio de fosfatasa alcalina durante el seguimiento y la dosis de cada una de las emulsiones lipídicas, la cantidad infundida en relación al peso corporal (g lípidos/kg) ni las Kcal administradas al paciente (kcal/kg). Sí se observó una correlación débil entre la velocidad de infusión de glucosa (mg/kg/min) y el cambio de fosfatasa alcalina -R=0,146; p=0,043- (**figura 4.3.3**).

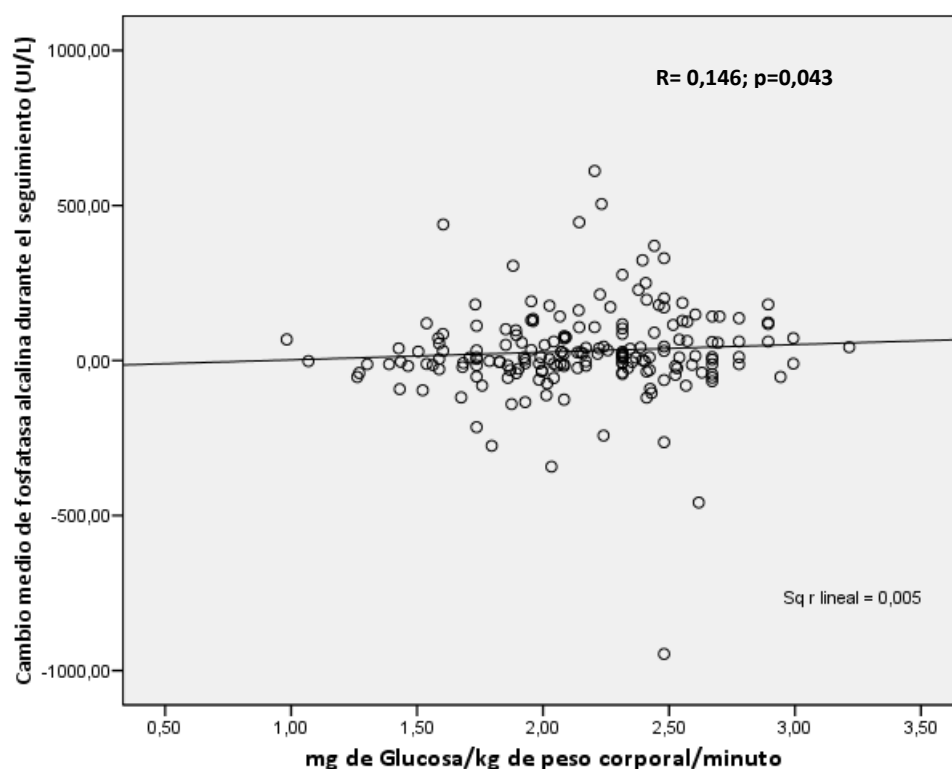


Figura 4.3.3: Correlación entre la velocidad de infusión de glucosa y el cambio medio de fosfatasa alcalina plasmática durante el seguimiento con NP.

Dado el cambio en el suministro de lípidos en el momento de modificar el grado de control glucémico en los pacientes estudiados, se evaluaron los dos eventos asociados de forma más relevante al empleo diferencial de las emulsiones lipídicas –estancia media y cambio plasmático de fosfatasa alcalina- de forma estratificada: objetivo de control glucémico < 140 mg/dL y < 200 mg/dL.

En el grupo de enfermos con control glucémico estricto (<140 mg/dL) no se observaron diferencias ni en estancia media ni en cambio medio de fosfatasa alcalina ($p > 0,05$ en todas las comparaciones) en función de la emulsión lipídica administrada. En este caso el uso de **ST** fue muy escaso –**figuras 4.3.4 y 4.3.5**–.

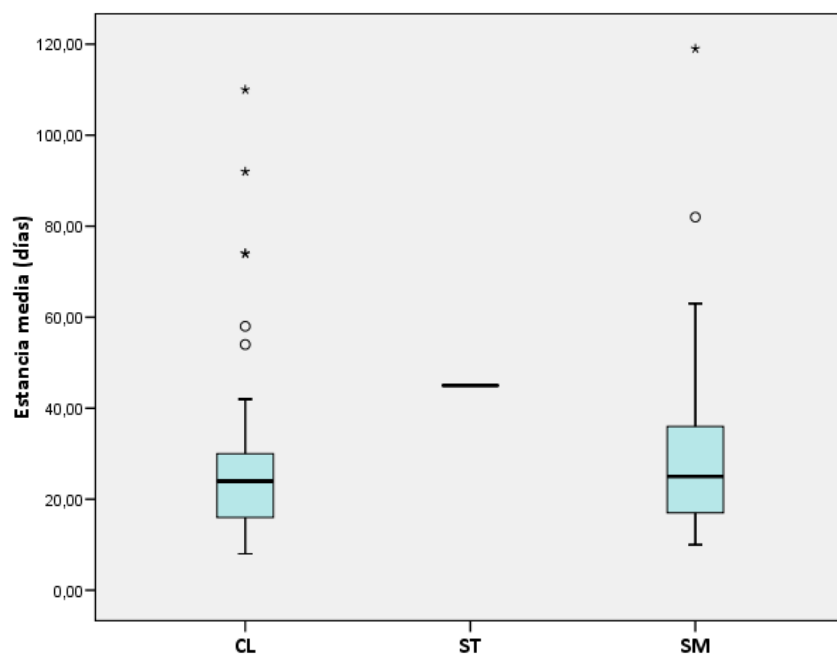


Figura 4.3.4: Estandia media en función de la emulsión lipídica en el grupo de control glucémico intensivo (Glucemia < 140 mg/dl)

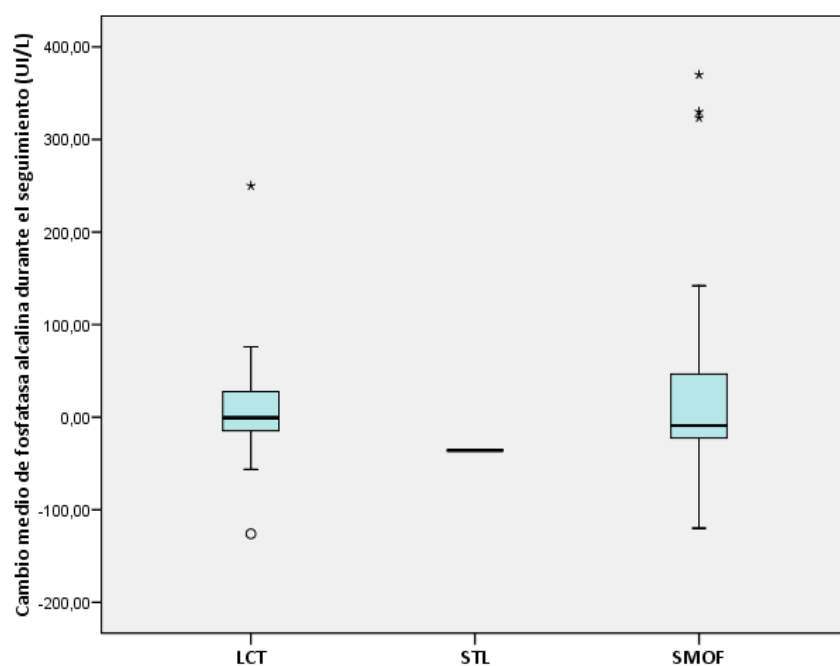


Figura 4.3.5: Cambio medio de fosfatasa alcalina en función de la emulsión lipídica en el grupo de control glucémico intensivo (Glucemia < 140 mg/dl)

Sin embargo, cuando se evaluó dicha asociación en los pacientes sometidos a un control glucémico más laxo (<200 mg/dL), no se perdió la asociación estadística entre tipos de emulsiones lipídicas y las variables estudiadas (**CL** vs **ST**: estancia media 26,5 vs 33,0 días; $p=0,035$; cambio de fosfatasa alcalina durante el seguimiento 11 vs 72 UI/L; $p=0,013$) –**figuras 4.3.6 y 4.3.7**–.

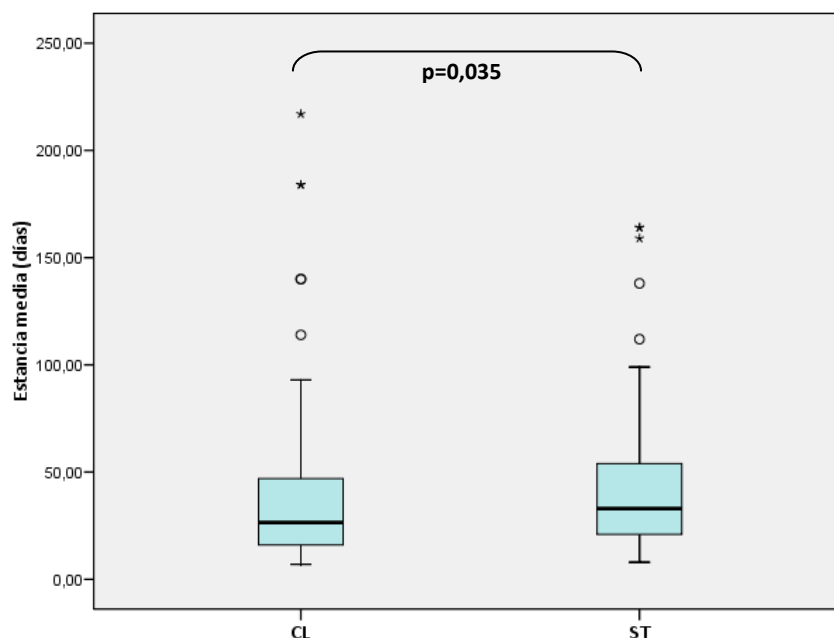


Figura 4.3.6: Estancia media en función de la emulsión lipídica en el grupo de control glucémico intensivo (Glucemia < 200 mg/dl)

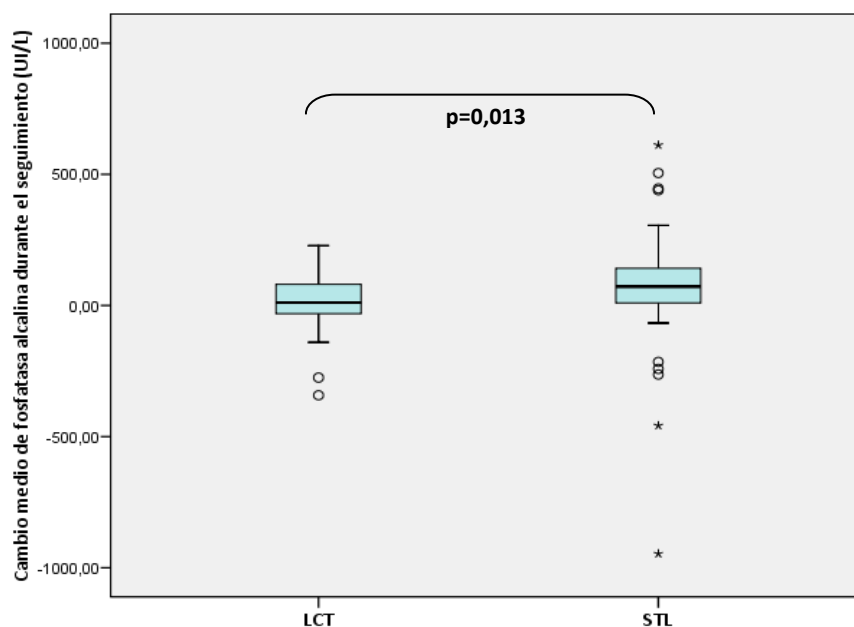


Figura 4.3.7: Cambio medio de fosfatasa alcalina en función de la emulsión lipídica en el grupo de control glucémico intensivo (Glucemia < 200 mg/dl)

5.-DISCUSIÓN

5.1.- Efectividad de dos objetivos de control glucémico en hiperglucemia asociada a nutrición parenteral en pacientes no críticos

El estudio demuestra que es posible conseguir un control optimizado en pacientes no críticos con hiperglucemia asociada a la NP, sin riesgo de hipoglucemia, cuando se instaura un protocolo de insulinización generalizado. Hasta este momento es el único ensayo controlado realizado fuera del ámbito de cuidados intensivos con estos objetivos.

5.1.1.-Control glucémico e infusión de insulina

Como era de esperar, la prescripción de un control glucémico más estricto se asoció a cifras más bajas de glucemia plasmática, aunque dicha diferencia no pudo demostrarse para la media de glucemia capilar. Debe tenerse en cuenta que el rango permitido de normalidad se solapaba en ambos grupos (100-140 mg/dL y 120-200 mg/dL).

La variabilidad glucémica día a día, medida mediante DE (también a partir de la media de glucemias capilares transformada logarítmicamente), coeficiente de variación de glucemia capilar, diferencia entre glucemia capilar máxima y mínima y la media de la tasa de cambio absoluto de la glucemia capilar –en este último caso para tener en cuenta el factor tiempo–, fue menor en el grupo de pacientes sometidos a un control intensivo de glucemia. Aunque no en todos los estudios se ha observado una asociación clara entre variabilidad glucémica y mal pronóstico clínico, está aceptado el hecho de que cualquier medida que conlleve una reducción de las oscilaciones glucémicas redundará en un beneficio para el paciente. Aún no está claro cuál es la mejor métrica para explicar dichas variaciones³⁴. No obstante, en nuestro estudio llaman la atención estos resultados, puesto que la variabilidad se ha asociado de forma directa con mal cumplimiento del protocolo³⁰, un mayor número de determinaciones glucémicas³³ y una dependencia de la NP más corta, circunstancias todas que se observaron en el grupo de tratamiento estricto. Quizás el hecho de que la variabilidad se determinase día a día, en lugar valorarla en fragmentos horarios dentro de las mismas 24 horas ha podido atenuar las consecuencias derivadas.

La necesidad de insulinización, también por motivos obvios, fue superior en el grupo de tratamiento optimizado, con una frecuencia de hiperglucemia así definida del 50% (solo un 10,5% cuando el tratamiento hipoglucemiante se inició por encima de 200 mg/dl). Estos datos contrastan con los del estudio multicéntrico español que valoró la prevalencia de

hiperglucemia en sujetos con NP. En el mismo, la hiperglucemia –glucemia capilar > 140 mg/dL- apareció en el 79,7% de los pacientes⁷. Esta diferencia podría explicarse porque en nuestro estudio se excluyeron los pacientes con DM y tratamiento hipoglucemiante antes del ingreso, así que se seleccionaron sujetos con menos predisposición a presentar esta complicación.

Aunque en todos los ensayos clínicos relevantes realizados en UCI un control estricto de glucemia se asoció a un riesgo elevado de hipoglucemia^{88,89,105}, no fue el caso de nuestro estudio. A nuestro favor puede encontrarse el hecho de que los cambios de insulina realizados sean muy finos (1 ml=0,2 UI), de forma tal que puede progresarse en los objetivos de forma progresiva y segura. Además se contó con un protocolo preciso de control glucémico que era conocido por todo el personal de enfermería. Este procedimiento se ha asociado con un mejor control e hipoglucemias más infrecuentes, aunque siempre más elevadas tras tratamiento optimizado¹¹⁸.

5.1.2.-Eventos clínicos y parámetros analíticos

A pesar de un efecto evidente sobre el control glucémico, solo se observaron diferencias en días con NP (1 menos en el grupo de intervención) y en estancia media (reducción de 6 días). El control optimizado de glucosa no se asoció a disminución del número de complicaciones o de infecciones, ni a la mortalidad ni al número de reingresos. Por otra parte, el incremento medio de fosfatasa alcalina fue menor en el mismo grupo.

La medida de la estancia media como evento clínico relevante ha sido recogida en gran parte de los ensayos clínicos. Esta reducción asociada a un control glucémico más ajustado también se ha descrito en otros estudios^{88,98,109}, pero la disminución de los días dependientes de NP no se ha recogido en la literatura. Los estudios han sido desarrollados en gran medida en unidades de críticos, así que se ha dado más importancia a la dependencia de la ventilación mecánica.

Tampoco se han encontrado estudios que mostrasen reducciones en el aumento de fosfatasa alcalina asociado a la NP, pero sí alguno que demostraba una menor frecuencia de hiperbilirrubinemia en pacientes con un control intensivo de glucemia que permanecían más de 3 días en UCI⁸⁹.

La falta de efecto sobre la mortalidad está de acuerdo con los resultados de metanálisis recientes que evidencian una falta de beneficio sobre la supervivencia^{90,92,94}, aunque en uno de ellos se refirió un aumento de mortalidad asociado a tratamiento intensivo de glucemia en pacientes críticos médico-quirúrgicos⁹³.

5.1.3.-Estancia media y asignación a grupo

Para explorar otros factores implicados en la reducción de la estancia media hospitalaria, se realizó un análisis univariado exploratorio. Así, las variables asociadas a menor estancia media fueron: sexo masculino, glucosa plasmática basal, glucosa plasmática media y empleo de emulsiones lipídicas enriquecidas con aceite de pescado. Aquellas relacionadas con mayor estancia hospitalaria: edad, duración de la NP, valor de la fosfatasa alcalina, empleo de emulsiones lipídicas con triglicéridos estructurados y coeficiente de variación de la glucemia capilar. Aún sospechado cierta colinealidad en los modelos, la relación entre estancia media y la asignación a grupo de control glucémico se ajustó por el resto de las variables relacionadas, sin que se perdiera en ningún caso la significación estadística.

No obstante, el valor del coeficiente de determinación fue muy bajo, así que existen otros factores que inciden en el valor de la variable dependiente –estancia media- que no pueden ser analizados con este estudio.

5.1.4.-Análisis de subgrupos

Cuando se valoraron únicamente los pacientes sometidos a cirugía, solo se mantuvo la significación estadística para estancia media y duración de la NP. Este beneficio neto del control glucémico para pacientes quirúrgicos también ha sido descrito en los metanálisis referidos^{90,91}.

5.1.5.-Limitaciones del estudio

Algunos aspectos pueden limitar la validez de nuestros datos. El estudio se ha llevado a cabo en un solo centro con una gran implicación del personal de enfermería en el cumplimiento terapéutico. Es posible que dichos resultados no puedan repetirse, o incluso que dicho procedimiento sea inseguro si los sanitarios no están entrenados en retirar la bomba de infusión de insulina ante cambios en el soporte nutricional parenteral.

Por otra parte, no se ha tenido en cuenta la comorbilidad de los pacientes, así que no se han podido ajustar los resultados por esta variable.

Al ser un trabajo de evaluación antes-después, la reducción observada en la estancia media ha podido estar motivada por cambios en los procedimientos generales con disminución global hospitalaria de este ítem. Dado el corto periodo de reclutamiento (13 meses) los cambios no han llegado a ser relevantes.

147

El hecho de que las emulsiones lipídicas cambiaran justo en el momento de la modificación del protocolo ha podido condicionar en cierta medida el curso clínico, sin embargo, en los análisis ajustados no se observaron desviaciones por esta variable.

5.2.- Subestudio 1: Estudio comparativo de dos protocolos de infusión de insulina intravenosa (bolsa o infusión continua mediante bomba) en hiperglucemia asociada a nutrición parenteral en pacientes no críticos (estudio multicéntrico)

Hasta el momento actual no se han publicado estudios que comparen ambos tipos de tratamiento insulínico en pacientes con NP fuera de las unidades de enfermos críticos. Los criterios de seguridad son decisivos en la descripción final de los resultados de un estudio como este cuando la insulina se administra de forma independiente a la NP.

5.2.1.-Control glucémico y dosis de insulina

La administración de insulina iv mediante bomba se asoció a cifras de glucemia capilar más bajas y a menos necesidad de insulina. Curiosamente, la variabilidad glucémica no se vio reducida, probablemente por dos motivos. Por una parte, un control más rápido de la glucemia mediante insulina en bomba, puede aumentar dicho valor si se tienen en cuenta cambios en función del tiempo³⁴ (pasa más rápidamente de niveles más elevados de glucemia a otros óptimos en un corto espacio de tiempo), pero además, en este estudio, la variabilidad se midió a partir de los cambios en las medias de las cuatro determinaciones de glucemia capilar diarias en su conjunto (es decir cambios entre las medias de glucemia capilar a primera hora de todo el tiempo en el que el paciente tuvo la NP y las medias globales del resto de las determinaciones diarias). Si se hubiese valorado la variabilidad día a día, o entre horas del día, este valor podría haber aumentado en relación con la infusión de insulina por vía iv, como se ha demostrado en otros estudios⁴⁵.

Afortunadamente la seguridad no se vio comprometida con el empleo de la bomba de infusión, puesto que no aumentó la frecuencia de hipoglucemias.

5.2.2.-Eventos clínicos

El protocolo de infusión de insulina en bomba no se asoció a ningún beneficio clínico en mortalidad, infecciones o reingresos. La estancia media fue más baja en este grupo, pero por las características del estudio no fue posible discernir si el control glucémico más estricto o si la forma de insulinización en sí se encontraban en el origen de este beneficio. No es posible contrastar estos datos con los de la literatura.

148

5.2.3.-Limitaciones del estudio

El protocolo de insulinización mediante bomba solo se utilizó en un centro del estudio, lo que hace poco generalizables, *a priori*, los resultados observados.

5.3.- Subestudio 2: Evolución clínica con tres emulsiones lipídicas en nutrición parenteral en pacientes no críticos

Las emulsiones lipídicas enriquecidas con aceite de pescado y con aceite de oliva dentro de la NP se asociaron con menor estancia media y con menor aumento de la fosfatasa alcalina asociada al uso de NP que aquellas basadas en lípidos estructurados. Existen pocos datos en la literatura que comparen estos tres tipos de emulsiones lipídicas en pacientes no críticos con NP.

5.3.1.-Eventos clínicos

La disminución de la estancia media se ha descrito sobre todo en relación con las emulsiones enriquecidas con aceite de pescado en pacientes quirúrgicos^{170,171,174}. Pero no hay datos concluyentes con emulsiones lipídicas cuya base es el aceite de oliva.

5.3.2.-Parámetros analíticos

La emulsión lipídica con triglicéridos estructurados se asoció a una elevación más marcada de la fosfatasa alcalina durante el tratamiento con NP. A este hecho ha podido contribuir su perfil más oxidante –mayor proporción de aceite de soja-, y la cantidad contenida de α -tocoferol y de fitosteroles en su composición¹⁶⁹.

5.3.3.-Limitaciones del estudio

Al tratarse de un estudio retrospectivo, en el marco de un cambio de práctica clínica habitual, que además coincidió con la modificación de las emulsiones lipídicas, los resultados observados deben tomarse con cautela, aunque la plausibilidad biológica está contrastada con otros estudios.

5.4.-Líneas futuras de investigación

Dadas las cuestiones que permanecen sin resolver en el contexto del paciente no crítico, debería darse respuesta a través de ensayos clínicos aleatorizados en pacientes agudos hospitalizados (cuál es la mejor medida de la respuesta glucémica, que tratamiento hipoglucemiante confiere mayores beneficios clínicos con seguridad,...).

6.-CONCLUSIONES

1. Un control estricto de glucemia (100-140 mg/dL) frente a otro más laxo (120-200 mg/dL) en pacientes no críticos con NP se asoció a cifras medias de glucosa plasmática más bajas y a menor variabilidad glucémica sin aumentar el riesgo de hipoglucemia.
2. La estancia media y el tiempo de duración de la NP se redujeron en el grupo de tratamiento intensivo, pero no pudo demostrarse ninguna relación entre control glucémico optimizado e infecciones, complicaciones, mortalidad y reingresos.
3. La relación entre estancia media y control intensivo de glucemia se mantuvo incluso tras ajustar por otras variables relacionadas con aquella.
4. En el grupo de intervención se observó un menor aumento de la fosfatasa alcalina asociado al empleo de NP, pero no fue posible encontrar otras diferencias en parámetros bioquímicos (resto de perfil hepático, trigliceridemia y PCR).
5. Tras el análisis de subgrupos, en los pacientes quirúrgicos no pudieron objetivarse diferencias en variabilidad glucémica entre objetivos de control, pero el valor medio de glucemia plasmática fue más bajo en el grupo de intervención. Se mantuvo la diferencia en estancia media y en la duración de la NP, pero en varios modelos ajustados se perdió la significación estadística. Tampoco pudo demostrarse el beneficio en el cambio medio de fosfatasa alcalina durante el seguimiento.
6. Frente a un protocolo de control glucémico con insulina dentro de la bolsa de NP, la administración de insulina iv mediante bomba de infusión en pacientes no críticos con hiperglucemia relacionada con la NP se asoció a menos requerimientos de insulina, cifras de glucemia más bajas y a menos días con hiperglucemia, sin aumentar la frecuencia de hipoglucemia.
7. No hubo diferencias entre los dos protocolos de insulinización en infecciones, mortalidad y reingresos, pero la estancia media fue más baja en el grupo con insulina en bomba.
8. El empleo de tres emulsiones lipídicas diferentes en pacientes no críticos con NP, no se asoció a diferencias en la duración de la NP, infecciones, complicaciones, mortalidad o reingresos, pero la estancia media fue más baja en los pacientes con las fórmulas

enriquecidas con aceite de pescado y con aceite de oliva, que en aquellos con lípidos estructurados.

9. La elevación de la fosfatasa alcalina asociada a la NP fue menor en los pacientes con emulsiones basadas en aceite de pescado y en aceite de oliva. No pudieron describirse otras diferencias en perfil hepático, PCR o triglicéridos plasmáticos entre grupos.

154

10. Tras realizar un análisis estratificado por control glucémico, las diferencias en estancia media y cambio de fosfatasa alcalina se mantuvieron en el grupo de control convencional (120-200 mg/dL), pero no en el de control estricto (100-140 mg/dL).

7.-ANEXOS

U. NUTRICION CLINICA Y DIETETICA

PAUTA DE ADMINISTRACIÓN DE LA NUTRICIÓN PARENTERAL

Hospital Clínico San Carlos

Comunidad de Madrid

NHC:

NOMBRE:

CAMA:

SERVICIO:

FECHA:

☐ BOLSA DE NUTRICIÓN: 2.250-2.400-2.500 mL (**CON LÍPIDOS**), a pasar en 24 horas con Dosi-Flow o bomba por **VÍA PERIFÉRICA**.

☐ BOLSA DE NUTRICIÓN: 1.000-1.500-2.000-2.250 mL, a pasar en 24 horas con bomba por **VÍA CENTRAL**.

☐ LÍPIDOS al 20%: 250-375-500 mL, en "Y" con la nutribolsa, a pasar en 24 horas.

1. **Cuando se comienza con la nutrición parenteral suspender la pauta anterior de sueros y de electrolitos.** Si se desea un aporte mayor de líquidos pautarlo en "Y" con la nutrición parenteral, preferentemente con suero salino.
2. **Control de glucemias capilares (ver reverso):** En caso de presentar > 200 mg/dL, comenzar con infusión continua de insulina en bomba según la pauta que se adjunta en el reverso de esta hoja. Si tras dos o tres días las glucemias capilares, son inferiores a 200 mg/dL se puede reducir o suspender la frecuencia de las determinaciones glucémicas.

Información Nutricional: (Viene reflejada en la etiqueta de la Nutribolsa).

FECHA:				
Volumen total incluido lípidos en mL				
Cloruro Potásico en mEq/día.				
g de nitrógeno				
g de glucosa				
otros aditivos de interés				

NOTAS:

- a) **El volumen de la NPT y el contenido de los electrolitos puede ir variando en función de la evolución clínica del paciente y los resultados de la analítica.** Si se quiere información puntual, siempre estará reflejada en la etiqueta de la nutribolsa. Tener siempre en cuenta el volumen para fijar el ritmo de infusión.
- b) Se necesitaran aproximadamente dos analíticas de control a la semana para ir ajustando la NPT.
- c) Cualquier modificación que se quiera realizar contactar con Dietética (tfns. 7277, 3643 y 3720).

Nutrición parenteral. Control glucémico. Eventos clínicos asociados al empleo de tres emulsiones lipídicas. Autor: P Matía Martín

- d) Si se va a suspender la NPT sin previo aviso, se ruega contactar con Farmacia (tfno. 3700) para que no preparen la NPT para ese día.

NORMAS DE MONITORIZACIÓN GLUCÉMICA

Y MANEJO INSULÍNICO EN NUTRICIÓN PARENTERAL

159

1. Determinaciones de glucemias capilares cada 8 horas a partir del día_____
2. Si la glucemia es mayor de 200 mg/dL se comenzará con administración de insulina en bomba de infusión continua intravenosa.
 - a) Disolver 50 unidades de insulina cristalina en 250 c.c. de suero fisiológico al 0,9% (1mL = 0,2 U insulina).
 - b) Comenzar con un ritmo de infusión de _____ mL/hora en "Y" con la nutribolsa.
 - c) Cambiar el ritmo de infusión en función de las glucemias capilares:
 - Entre 120-200 mg/dL mantener el mismo ritmo de infusión.
 - Mayor de 200 mg/dL, aumentar en **1** mL/h, respecto al ritmo previo de infusión.
 - Mayor de 300 mg/dL, aumentar en **2** mL/h, respecto al ritmo previo de infusión.
 - Entre 80-120 mg/dL disminuir en **1** mL/h, respecto al ritmo previo de infusión.
 - Menor de 80 mg/dL y sin clínica de hipoglucemia, parar la bomba de insulina y repetir la glucemia cada 30 minutos hasta que sea mayor de 100. Una vez llegado a este punto conectar de nuevo la bomba disminuyendo en **2** mL/h el ritmo previo de infusión.
- 3 Solo si las glucemias son inferiores a 80 o superiores a 250 mg/dL, hacer glucemias cada **2** horas hasta que en dos o más valores sucesivos se estabilicen entre 80-250 mg/dL sin necesidad de variar el tratamiento; luego hacerlas con la frecuencia anterior.

INSTRUCCIONES ESPECIALES.

1. Si clínica de hipoglucemia severa (alteración del nivel de conciencia, convulsiones). parar la bomba de insulina y administrar 150 c.c. de suero glucosado al 10% en 5 minutos y avisar al médico de guardia para valoración del tratamiento.
2. Si hipoglucemia leve (nerviosismo, sudoración, palpitaciones) actuar como en el apartado anterior tantas veces como sea preciso hasta que la glucemia sea mayor de 100 mg/dL; luego disminuir en **2** mL/h. el ritmo de infusión de la bomba de insulina.
3. Si por cualquier causa se deja de administrar la nutribolsa, parar en ese momento la bomba de insulina y reiniciar cuando comience con la nutribolsa.

U. NUTRICION CLINICA Y DIETETICA

PAUTA DE ADMINISTRACIÓN DE LA NUTRICIÓN PARENTERAL

Hospital Clínico San Carlos

Comunidad de Madrid

NHC:

NOMBRE:

CAMA:

SERVICIO:

FECHA:

☐ BOLSA DE NUTRICIÓN: 2.250-2.400-2.500 mL (**CON LÍPIDOS**), a pasar en 24 horas con Dosi-Flow o bomba por **VÍA PERIFÉRICA**.

☐ BOLSA DE NUTRICIÓN: 1.000-1.500-2.000-2.250 mL, a pasar en 24 horas con bomba por **VÍA CENTRAL**.

☐ LÍPIDOS al 20%: 250-375-500 mL, en "Y" con la nutribolsa, a pasar en 24 horas.

3. **Cuando se comienza con la nutrición parenteral suspender la pauta anterior de sueros y de electrolitos.** Si se desea un aporte mayor de líquidos pautarlo en "Y" con la nutrición parenteral, preferentemente con suero salino.
4. **Control de glucemias capilares (ver reverso):** En caso de presentar > 140 mg/dL, comenzar con infusión continua de insulina en bomba según la pauta que se adjunta en el reverso de esta hoja. Si tras dos o tres días las glucemias capilares, son inferiores a 140 mg/dL se puede reducir o suspender la frecuencia de las determinaciones glucémicas.

Información Nutricional: (Viene reflejada en la etiqueta de la Nutribolsa).

FECHA:				
Volumen total incluido lípidos en mL				
Cloruro Potásico en mEq/día.				
g de nitrógeno				
g de glucosa				
otros aditivos de interés				

NOTAS:

- e) **El volumen de la NPT y el contenido de los electrolitos puede ir variando en función de la evolución clínica del paciente y los resultados de la analítica.** Si se quiere información puntual, siempre estará reflejada en la etiqueta de la nutribolsa. Tener siempre en cuenta el volumen para fijar el ritmo de infusión.
- f) Se necesitaran aproximadamente dos analíticas de control a la semana para ir ajustando la NPT.
- g) Cualquier modificación que se quiera realizar contactar con Dietética (tfns. 7277, 3643 y 3720).

Nutrición parenteral. Control glucémico. Eventos clínicos asociados al empleo de tres emulsiones lipídicas. Autor: P Matía Martín

- h) Si se va a suspender la NPT sin previo aviso, se ruega contactar con Farmacia (tfno. 3700) para que no preparen la NPT para ese día.

NORMAS DE MONITORIZACIÓN GLUCÉMICA

Y MANEJO INSULÍNICO EN NUTRICIÓN PARENTERAL

161

3. Determinaciones de glucemias capilares cada 6 horas a partir del día_____
4. Si la glucemia es mayor de 140 mg/dL se comenzará con administración de insulina en bomba de infusión continua intravenosa.
 - d) Disolver 50 unidades de insulina cristalina en 250 c.c. de suero fisiológico al 0,9% (1mL = 0,2 U insulina).
 - e) Comenzar con un ritmo de infusión de 1 mL/hora en "Y" con la nutribolsa.
 - f) Cambiar el ritmo de infusión en función de las glucemias capilares:
 - Entre 100-140 mg/dL mantener el mismo ritmo de infusión.
 - Mayor de 140 mg/dL, aumentar en **1** mL/h, respecto al ritmo previo de infusión.
 - Mayor de 200 mg/dL, aumentar en **2** mL/h, respecto al ritmo previo de infusión.
 - Entre 80-100 mg/dL disminuir en **1** mL/h, respecto al ritmo previo de infusión.
 - Menor de 80 mg/dL y sin clínica de hipoglucemia, parar la bomba de insulina y repetir la glucemia cada 30 minutos hasta que sea mayor de 100. Una vez llegado a este punto conectar de nuevo la bomba disminuyendo en **2** mL/h el ritmo previo de infusión.
- 4 Solo si las glucemias son inferiores a 80 o superiores a 180 mg/dL, hacer glucemias cada **2** horas hasta que en dos o más valores sucesivos se estabilicen entre 80-180 mg/dL sin necesidad de variar el tratamiento; luego hacerlas con la frecuencia anterior.

INSTRUCCIONES ESPECIALES.

4. Si clínica de hipoglucemia severa (alteración del nivel de conciencia, convulsiones). parar la bomba de insulina y administrar 150 c.c. de suero glucosado al 10% en 5 minutos y avisar al médico de guardia para valoración del tratamiento.
5. Si hipoglucemia leve (nerviosismo, sudoración, palpitaciones) actuar como en el apartado anterior tantas veces como sea preciso hasta que la glucemia sea mayor de 100 mg/dL; luego disminuir en **2** mL/h. el ritmo de infusión de la bomba de insulina.
6. Si por cualquier causa se deja de administrar la nutribolsa, parar en ese momento la bomba de insulina y reiniciar cuando comience con la nutribolsa.

7.-BIBLIOGRAFÍA

¹ Álvarez-Hernández J, Planas Vila M, León-Sanz M, García de Lorenzo A, Celaya-Pérez S, García-Lorda P, et al PREDyCES researchers. Prevalence and costs of malnutrition in hospitalized patients; the PREDyCES Study. *Nutr Hosp*. 2012; 27: 1049-59.

² Bozzetti F, Forbes A. The ESPEN clinical practice Guidelines on Parenteral Nutrition: present status and perspectives for future research. *Clin Nutr*. 2009; 28: 359-64.

164

³ Oliveira Fuster G, Mancha Doblas I, González-Romero S, Goiburu ME, Munoz Aguilar A, García Almeida JM. The quality of the care in parenteral nutrition: the benefits after the incorporation of a nutritional support team]. *Nutr Hosp* 2000; 15: 118-22.

⁴ Pleva M, Mirtallo JM, Steinberg SM. Hyperglycemic events in non-intensive care unit patients receiving parenteral nutrition. *Nutr Clin Pract*. 2009; 24: 626–634.

⁵ Rosmarin DK, Wardlaw GM, Mirtallo J. Hyperglycemia associated with high, continuous infusion rates of total parenteral nutrition dextrose. *Nutr Clin Pract*. 1996; 11: 151–156.

⁶ Arinzon Z, Shabat S, Shuval I, et al. Prevalence of diabetes mellitus in elderly patients received enteral nutrition long-term care service. *Arch Gerontol Geriatr*. 2008; 47:383–393.

⁷ Tapia Guerrero MJ, Oliveira G, Hyperglycaemia in Parenteral Nutrition Study Group. Hyperglycemia and diabetes during total parenteral nutrition in non-critical hospitalised patients in Spain. *Clin Nutr* 2011; 6 (Supp.1): 120.

⁸ American Diabetes Association. Standards of medical care in diabetes: 2012. *Diabetes Care* 2012;35(Suppl 1):S11–63

⁹ Oliveira G, García-Luna PP, Pereira JL, Rebollo I, García-Almeida JM, SerranoP, et al; GARIN Group Andalusian Group for Nutrition Reflection and Investigation. Recommendations of the GARIN group for managing non-critically ill patients with diabetes or stress hyperglycaemia and artificial nutrition. *Nutr Hosp*. 2012; 27: 1837-49.

¹⁰ Rady MY, Johnson DJ, Patel BM, et al. Influence of individual characteristics on outcome of glycemic control in intensive care unit patients with or without diabetes mellitus. *Mayo Clin Proc*. 2005; 80: 1558–67.

¹¹ Moore J, Dungan K. Glycemic variability and glycemic control in the acutely ill cardiac patient. *Heart Fail Clin*. 2012; 8: 523-38.

¹² Stentz FB, Umpierrez GE, Cuervo R, et al. Proinflammatory cytokines, markers of cardiovascular risks, oxidative stress, and lipid peroxidation in patients with hyperglycemic crises. *Diabetes*. 2004; 53: 2079–86.

¹³ Gosmanov AR, Umpierrez GE. Management of hyperglycemia during enteral and parenteral nutrition therapy. *Curr Diab Rep*. 2013; 13: 155-62.

¹⁴ Oliveira G, García-Luna PP, Pereira JL, Rebollo I, García-Almeida JM, SerranoP,et al; GARIN Group Andalusian Group for Nutrition Reflection and Investigation. Recommendations of the

GARIN group for managing non-critically ill patients with diabetes or stress hyperglycaemia and artificial nutrition. *Nutr Hosp.* 2012; 27: 1837-49.

¹⁵ Capes SE, Hunt D, Malmberg K, Gerstein HC. Stress hyperglycaemia and increased risk of death after myocardial infarction in patients with and without diabetes: a systematic overview. *Lancet.* 2000; 355: 773-8.

¹⁶ Kosiborod M, Inzucchi SE, Krumholz HM, Xiao L, Jones PG, Fiske S, et al. Glucometrics in patients hospitalized with acute myocardial infarction: defining the optimal outcomes-based measure of risk. *Circulation.* 2008; 117: 1018-27.

¹⁷ Rady MY, Johnson DJ, Patel BM, Larson JS, Helmers RA. Influence of individual characteristics on outcome of glycemic control in intensive care unit patients with or without diabetes mellitus. *Mayo Clin Proc.* 2005; 80: 1558-67.

¹⁸ Krinsley JS. Glycemic control, diabetic status and mortality in a heterogeneous population of critically ill patients before and during the era of intensive glycemic management: six and one-half years experience at a university-affiliated community hospital. *Semin Thorac Cardiovasc Surg.* 2006; 18: 317-25.

¹⁹ Umpierrez GE, Isaacs SD, Bazargan N, You X, Thaler LM, Kitabchi AE. Hyperglycemia: an independent marker of in-hospital mortality in patients with undiagnosed diabetes. *J Clin Endocrinol Metab.* 2002; 87: 978-82.

²⁰ Conner TM, Flesner-Gurley KR, Barner JC. Hyperglycemia in the hospital setting: the case for improved control among non-diabetics. *Ann Pharmacother.* 2005; 39: 492-501.

²¹ Egi M, Bellomo R, Stachowski E, French CJ, Hart GK, Hegarty C, et al. Blood glucose concentration and outcome of critical illness: the impact of diabetes. *Crit Care Med.* 2008; 36: 2249-55.

²² Vanhorebeek I, Van den Berghe G. Diabetes of injury: novel insights. *Endocrinol Metab Clin North Am.* 2006; 35:859-72.// Cohen G, Riahi Y, Alpert E, et al. The roles of hyperglycaemia and oxidative stress in the rise and collapse of the natural protective mechanism against vascular endothelial cell dysfunction in diabetes. *Arch Physiol Biochem.* 2007; 113: 259-67.

²³ Crawford K. Guidelines for care of the hospitalized patient with hyperglycemia and diabetes. *Crit Care Nurs Clin North Am.* 2013; 25: 1-6.

²⁴ Stamou SC, Nussbaum M, Carew JD, et al. Hypoglycemia with intensive insulin therapy after cardiac surgery: predisposing factors and association with mortality. *J Thorac Cardiovasc Surg* 2011; 142: 166-73.

²⁵ Hermanides J, Bosman RJ, Vriesendorp TM, et al. Hypoglycemia is associated with intensive care unit mortality. *Crit Care Med.* 2010; 38: 1430-1434.

²⁶ D'Ancona G, Bertuzzi F, Sacchi L, et al. Iatrogenic hypoglycemia second-ary to tight glucose control is an independent determinant for mortality and cardiac morbidity. *Eur J Cardiothorac Surg.* 2011; 40: 360-366.

²⁷ Chi A, Lissauer ME, Kirchoffner J, Scalea TM, Johnson SB. Effect of glycemic state on hospital mortality in critically ill surgical patients. *Am Surg.* 2011; 77: 1483-1489.

- ²⁸ Egi M, Bellomo R, Stachowski E, et al. Hypoglycemia and outcome in critically ill patients. *Mayo Clin Proc.* 2010; 85:217-224.
- ²⁹ Kosiborod M, Inzucchi SE, Goyal A, et al. Relationship between spontaneous and iatrogenic hypoglycemia and mortality in patients hospitalized with acute myocardial infarction. *JAMA* 2009; 301: 1556-64.
- ³⁰ Thiessen S, Vanhorebeek I, Van den Berghe G. Glycemic control and outcome related to cardiopulmonary bypass. *Best Pract Res Clin Anaesthesiol.* 2015; 29: 177-87.
- ³¹ Subramaniam B, Lerner A, Novack V, et al. Increased glycemic variability in patients with elevated preoperative HbA1C predicts adverse outcomes following coronary artery bypass grafting surgery. *Anesth Analg* 2014; 118: 277-87.
- ³² Thiessen S, Vanhorebeek I, Van den Berghe G. Glycemic control and outcome related to cardiopulmonary bypass. *Best Pract Res Clin Anaesthesiol.* 2015; 29: 177-87.
- ³³ Harmsen R, Van Braam Houckgeest F, Spronk P, Schultz M, Abu-Hanna A: Blood glucose variability, measured as mean absolute glucose, strongly depends on the frequency of blood glucose level measurements. *Crit Care* 2011, 15: P392.
- ³⁴ Finfer S, Wernerman J, Preiser JC, Cass T, Desai T, Hovorka R, et al. Clinical review: Consensus recommendations on measurement of blood glucose and reporting glycemic control in critically ill adults. *Crit Care.* 2013; 17: 229.
- ³⁵ Braithwaite SS. Glycemic Variability in Hospitalized Patients: Choosing Metrics While Awaiting the Evidence. *Curr Diab Rep.* 2013; 13: 138–154.
- ³⁶ Egi M, Bellomo R, Stachowski E, French CJ, Hart G. Variability of blood glucose concentration and short-term mortality in critically ill patients. *Anesthesiology.* 2006; 105: 244–52.
- ³⁷ Krinsley JS. Glycemic variability: a strong independent predictor of mortality in critically ill patients. *Crit Care Med.* 2008; 36: 3008–13.
- ³⁸ Waeschle RM, Moerer O, Hilgers R, Herrmann P, Neumann P, Quintel M. The impact of the severity of sepsis on the risk of hypoglycaemia and glycaemic variability. *Crit Care.* 2008; 12: R129.
- ³⁹ Dungan KM, Binkley P, Nagaraja HN, Schuster D, Osei K. The effect of glycaemic control and glycaemic variability on mortality in patients hospitalized with congestive heart failure. *Diabetes Metab Res Rev.* 2011;27: 85–93.
- ⁴⁰ Mackenzie IM, Whitehouse T, Nightingale PG. The metrics of glycaemic control in critical care. *Intensive Care Med.* 2011; 37: 435–43.
- ⁴¹ Meynaar IA, Eslami S, Abu-Hanna A, van der Voort P, de Lange DW, de Keizer N. Blood glucose amplitude variability as predictor for mortality in surgical and medical intensive care unit patients: a multicenter cohort study. *J Crit Care.* 2012; 27: 119–24.

- ⁴² Kurtz P, Claassen J, Helbok R, Schmidt J, Fernandez L, Presciutti M, et al. Systemic glucose variability predicts cerebral metabolic distress and mortality after subarachnoid hemorrhage: a retrospective observational study. Crit Care. 2014; 18: R89.
- ⁴³ Mendez CE, Mok K-T, Ata A, Ranenberg RJ. Increased glucose variability is independently associated with longer length of stay and mortality in non-critically ill hospitalized patients (abstract).Diabetes. 2012; 61 Suppl 1:A3.
- ⁴⁴ Zuo YY, Kang Y, Yin WH, Wang B, Chen Y. The association of mean glucose level and glucose variability with intensive care unit mortality in patients with severe acute pancreatitis. J Crit Care. 2012; 27: 146–52.
- ⁴⁵ Hermanides J, Vriesendorp TM, Bosman RJ, Zandstra DF, Hoekstra JB, Devries JH. Glucose variability is associated with intensive care unit mortality. Crit Care Med. 2010; 38: 838–42.
- ⁴⁶ Ali NA, O'Brien JM, Dungan K, et al. Glucose variability and mortality in patients with sepsis. Crit Care Med. 2008; 36:2316–21.
- ⁴⁷ Meyfroidt G, Keenan DM, Wang X, Wouters PJ, Veldhuis JD, Van den Berghe G. Dynamic characteristics of blood glucose time series during the course of critical illness: effects of intensive insulin therapy and relative association with mortality. Crit Care Med. 2010; 38: 1021–9.
- ⁴⁸ Dossett LA, CaoH, Mowery NT, DortchMJ, Morris Jr JM, MayAK. Blood glucose variability is associated with mortality in the surgical intensive care unit. Am Surg. 2008; 74: 679–85.
- ⁴⁹ Krinsley JS. Glycemic variability: a strong independent predictor of mortality in critically ill patients. Crit Care Med. 2008; 36: 3008–13.
- ⁵⁰ Mendez CE, Mok K-T, Ata A, Ranenberg RJ. Increased glucose variability is independently associated with longer length of stay and mortality in non-critically ill hospitalized patients (abstract).Diabetes. 2012; 61 Suppl 1:A3.
- ⁵¹ Kurtz P, Claassen J, Helbok R, Schmidt J, Fernandez L, Presciutti M, et al. Systemic glucose variability predicts cerebral metabolic distress and mortality after subarachnoid hemorrhage: a retrospective observational study. Crit Care. 2014; 18: R89.
- ⁵² Braithwaite SS. Glycemic Variability in Hospitalized Patients: Choosing Metrics While Awaiting the Evidence. Curr Diab Rep. 2013; 13: 138–154.
- ⁵³ Hirshberg E, Larsen G, Van Duker H. Alterations in glucose homeostasis in the pediatric intensive care unit: hyperglycemia and glucose variability are associated with increased mortality and morbidity. Pediatr Crit Care Med. 2008; 9: 361–6.
- ⁵⁴ Bagshaw SM, Bellomo R, Jacka MJ, Egi M, Hart GK, George C. The impact of early hypoglycemia and blood glucose variability on outcome in critical illness. Crit Care. 2009; 13 R91.
- ⁵⁵ Jacka MJ, Torok-Both CJ, Bagshaw SM. Blood glucose control among critically ill patients with brain injury. Can J Neurol Sci. 2009; 36: 436–42.

- ⁵⁶ Pidcock HF, Wanek SM, Rohleder LS, Holcomb JB, Wolf SE, Wade CE. Glucose variability is associated with high mortality after severe burn. *J Trauma*. 2009; 67: 990–5.
- ⁵⁷ Rodbard D, Bailey T, Jovanovic L, Zisser H, Kaplan R, Garg SK. Improved quality of glycemic control and reduced glycemic variability with use of continuous glucose monitoring. *Diabetes Technol Ther*. 2009; 11: 717–23.
- ⁵⁸ Lipska KJ, Venkitachalam L, Gosch K, Kovatchev B, Van den Berghe G, Meyfroidt G, et al. Glucose variability and mortality in patients hospitalized with acute myocardial infarction. *Circ Cardiovasc Qual Outcomes*. 2012; 5: 550–7.
- ⁵⁹ Vogelzang M, van der Horst IC, Nijsten MW (2004) Hyperglycaemic index as a tool to assess glucose control: a retrospective study. *Critical Care* 8: R122–R127.
- ⁶⁰ Al-Dorzi HM, Tamim HM, Arabi YM. Glycaemic fluctuation predicts mortality in critically ill patients. *Anaesth Intensive Care*. 2010; 38: 695–702.
- ⁶¹ Cueni-Villoz N, Devigili A, Delodder F, Cianferoni S, Feihl F, Rossetti AO, et al. Increased blood glucose variability during therapeutic hypothermia and outcome after cardiac arrest. *Crit Care Med*. 2011; 39: 2225–31.
- ⁶² Meyfroidt G, Keenan DM, Wang X, Wouters PJ, Veldhuis JD, Van den Berghe G. Dynamic characteristics of blood glucose time series during the course of critical illness: effects of intensive insulin therapy and relative association with mortality. *Crit Care Med*. 2010; 38: 1021–9.
- ⁶³ Kauffmann RM, Hayes RM, Buske BD, Norris PR, Champion Jr TR, Dortch M, et al. Increasing blood glucose variability heralds hypoglycemia in the critically ill. *J Surg Res*. 2011; 170: 257–64.
- ⁶⁴ Jacka MJ, Torok-Both CJ, Bagshaw SM. Blood glucose control among critically ill patients with brain injury. *Can J Neurol Sci*. 2009; 36: 436–42.
- ⁶⁵ Lundelin K, Vigil L, Bua S, Gomez-Mestre I, Honrubia T, Varela M: Differences in complexity of glycemic profile in survivors and nonsurvivors in an intensive care unit: a pilot study. *Crit Care Med* 2010, 38: 849–854.
- ⁶⁶ Brunner R, Adelsmayr G, Herkner H, Madl C, Holzinger U. Glycemic variability and glucose complexity in critically ill patients: a retrospective analysis of continuous glucose monitoring data. *Crit Care*. 2012; 16: R175.
- ⁶⁷ Braithwaite SS. Glycemic Variability in Hospitalized Patients: Choosing Metrics While Awaiting the Evidence. *Curr Diab Rep*. 2013; 13: 138–154.
- ⁶⁸ Brunner R, Kitzberger R, Miehsler W, Herkner H, Madl C, Holzinger U: Accuracy and reliability of a subcutaneous continuous glucose monitoring system in critically ill patients. *Crit Care Med* 2011, 39: 659–664.
- ⁶⁹ Oliver NS, Toumazou C, Cass AEG, Johnston DG: Glucose sensors: a review of current and emerging technology. *Diabetic Med* 2009, 26: 197–210.

⁷⁰ Finfer S, Wernerman J, Preiser JC, Cass T, Desaive T, Hovorka R, et al. Clinical review: Consensus recommendations on measurement of blood glucose and reporting glycemic control in critically ill adults. Crit Care. 2013; 17: 229.

⁷¹ Mesotten D. Continuous glucose sensors for glycaemic control in the ICU: Have we arrived? Crit Care 2013; 17: 1004.

⁷² Danne T, de Valk HW, Kracht T, Walte K, Geldmacher R, Solter L, et al: Reducing glycaemic variability in type 1 diabetes self management with a continuous glucose monitoring system based on wired enzyme technology. Diabetologia 2009, 52: 1496-1503.

⁷³ Marvin MR, Inzucchi SE, Besterman BJ. Computerization of the Yale insulin infusion protocol and potential insights into causes of hypoglycemia with intravenous insulin. Diabetes Technol Ther 2013; 15: 246-52.

⁷⁴ Masla M, Gottschalk A, Durieux ME, Groves DS. HbA1c and diabetes predict perioperative hyperglycemia and glycemic variability in on-pump coronary artery bypass graft patients. J Cardiothorac Vasc Anesth. 2011; 25: 799–803.

⁷⁵ Krinsley JS. Glycemic variability and mortality in critically ill patients: the impact of diabetes. J Diabetes Sci Technol. 2009; 3: 1292–301.

⁷⁶ Egi M, Bellomo R, Stachowski E, French CJ, Hart GK, Taori G, et al. The interaction of chronic and acute glycemia with mortality in critically ill patients with diabetes. Crit Care Med. 2011; 39: 105–11.

⁷⁷ Umpierrez GE, Smiley D. Time-dependent glycemic variability and mortality in critically ill patients with diabetes. Crit Care Med. 2011; 39: 211–3.

⁷⁸ Thiessen S, Vanhorebeek I, Van den Berghe G. Glycemic control and outcome related to cardiopulmonary bypass. Best Pract Res Clin Anaesthesiol. 2015; 29: 177-87.

⁷⁹ Quagliaro L, Piconi L, Assaloni R, et al: Intermittent high glucose enhances apoptosis related to oxidative stress in human umbilical vein endothelial cells: The role of protein kinase C and NAD(P)H-oxidase activation. Diabetes 2003; 52: 2795-2804.

⁸⁰ Risso A, Mercuri F, Quagliaro L, Damante G, Ceriello A: Intermittent high glucose enhances apoptosis in human umbilical vein endothelial cells in culture. Am J Physiol Endocrinol Metab 2001, 281: 924-930.

⁸¹ Suh SW, Gum ET, Hamby AM, et al: Hypoglycemic neuronal death is triggered by glucose reperfusion and activation of neuronal NADPH oxidase. J Clin Invest 2007; 117: 910-918.

⁸² Ceriello A, Esposito K, Piconi L, et al: Oscillating glucose is more deleterious to endothelial function and oxidative stress than mean glucose in normal and type 2 diabetic patients. Diabetes 2008; 57: 1349-1354.

⁸³ Jones SC, Saunders HJ, Qi W, et al: Intermittent high glucose enhances cell growth and collagen synthesis in cultured human tubulointerstitial cells. Diabetologia 1999; 42: 1113-1119.

⁸⁴ Hirsch IB, Brownlee M: Should minimal blood glucose variability become the gold standard of glycemic control? J Diabetes Complications 2005; 19: 178-181.

Nutrición parenteral. Control glucémico. Eventos clínicos asociados al empleo de tres emulsiones lipídicas. Autor: P Matía Martín

- ⁸⁵ Monnier L, Mas E, Ginet C, et al. Activation of oxidative stress by acute glucose fluctuations compared with sustained chronic hyperglycemia in patients with type 2 diabetes. *JAMA*. 2006; 295: 1681-7.
- ⁸⁶ Desouza C, Salazar H, Cheong B, Murgo J, Fonseca V. Association of hypoglycemia and cardiac ischemia: a study based on continuous monitoring. *Diabetes Care*. 2003; 26: 1485-9.
- ⁸⁷ Finfer S, Wernerman J, Preiser JC, Cass T, Desai T, Hovorka R, et al. Clinical review: Consensus recommendations on measurement of blood glucose and reporting glycemic control in critically ill adults. *Crit Care*. 2013; 17: 229.
- ⁸⁸ Van den Berghe G, Wouters P, Weekers F, et al. Intensive insulin therapy in critically ill patients. *N Engl J Med*. 2001; 345: 1359-1367.
- ⁸⁹ Van den Berghe G, Wilmer A, Hermans G, et al. Intensive insulin therapy in the medical ICU. *N Engl J Med*. 2006; 354: 449-461.
- ⁹⁰ Wiener R S, Wiener D C, Larson R J. Benefits and risks of tight glucose control in critically ill adults: a meta-analysis. *JAMA* 2008; 300: 933-944.
- ⁹¹ NICE-SUGAR Study Investigators, Finfer S, Chittock DR, Su SY, Blair D, Foster D, Dhingra V, et al. Intensive versus conventional glucose control in critically ill patients. *N Engl J Med*. 2009; 360: 1283-97.
- ⁹² Griesdale DE, de Souza RJ, van Dam RM, Heyland DK, Cook DJ, Malhotra A, et al. Intensive insulin therapy and mortality among critically ill patients: a meta-analysis including NICE-SUGAR study data. *CMAJ: Canadian Medical Association Journal* 2009; 180: 821-827.
- ⁹³ Ling Y, Li X, Gao X. Intensive versus conventional glucose control in critically ill patients: a meta-analysis of randomized controlled trials. *European Journal of Internal Medicine* 2012; 23: 564-574.
- ⁹⁴ Kramer AH, Roberts DJ, Zygun DA. Optimal glycemic control in neurocritical care patients: a systematic review and meta-analysis. *Crit Care*. 2012; 16: R203.
- ⁹⁵ Van den Berghe G, Wouters PJ, Bouillon R, Weekers F, Verwaest C, Schetz M, et al. Outcome benefit of intensive insulin therapy in the critically ill: Insulin dose versus glycemic control. *Crit Care Med*. 2003; 31: 359-66.
- ⁹⁶ Van den Berghe G, Schoonheydt K, Becx P, et al. Insulin therapy protects the central and peripheral nervous system of intensive care patients. *Neurology* 2005; 64: 1348-1353.
- ⁹⁷ Ingels C, Debaveye Y, Milants I, et al: Strict blood glucose control with insulin during intensive care after cardiac surgery: Impact on 4-years survival, dependency on medical care, and quality-of-life. *Eur Heart J* 2006; 27: 2716-2724.
- ⁹⁸ Furnary AP, Gao G, Grunkemeier GL, et al. Continuous insulin infusion reduces mortality in patients with diabetes undergoing coronary artery bypass grafting. *J Thorac Cardiovasc Surg*. 2003; 125: 1007-1021.

- ⁹⁹ Krinsley JS. Effect of an intensive glucose management protocol on the mortality of critically ill adult patients. Mayo Clin Proc. 2004; 79: 992-1000.
- ¹⁰⁰ Walters MR, Weir CJ, Lees KR. A randomised, controlled pilot study to investigate the potential benefit of intervention with insulin in hyperglycaemic acute ischaemic stroke patients. Cerebrovasc Dis. 2006; 22: 116-122.
- ¹⁰¹ Mitchell I, Knight E, Gissane J, Tamhane R, Kolli R, Leditschke IA, et al. Australian, New Zealand Intensive Care Society Clinical Trials Group A phase II randomised controlled trial of intensive insulin therapy in general intensive care patients. Crit Care Resusc. 2006; 8: 289-293.
- ¹⁰² Gandhi GY, Nuttall GA, Abel MD, et al: Intensive intraoperative insulin therapy versus conventional glucose management during cardiac surgery: A randomized trial. Ann Intern Med 2007; 146: 233-243.
- ¹⁰³ Benito B. Tratamiento intensivo con insulina en pacientes sin diabetes conocida con infarto de miocardio e hiperglucemia. Estudio INSUCOR. Med Clin (Barc). 2008; 130: 601-5.
- ¹⁰⁴ Treggiari MM, Karir V, Yanez ND, Weiss NS, Daniel S, Deem SA. Intensive insulin therapy and mortality in critically ill patients. Crit Care. 2008; 12: R29.
- ¹⁰⁵ Brunkhorst FM, Engel C, Bloos F, et al. Intensive insulin therapy and pen-tastarch resuscitation in severe sepsis. N Engl J Med. 2008; 358: 125-139.
- ¹⁰⁶ De La Rosa GDC, Donado JH, Restrepo AH, et al. Strict glycaemic control in patients hospitalized in a mixed medical and surgical intensive care unit: a randomized clinical trial. Crit Care. 2008; 12: R120.
- ¹⁰⁷ Arabi YM, Dabbagh OC, Tamim HM, et al. Intensive versus conventional insulin therapy: a randomized controlled trial in medical and surgical critically ill patients. Crit Care Med. 2008; 36: 3190-3197.
- ¹⁰⁸ Preiser JC, Devos P, Ruiz-Santana S, et al. A prospective randomized multi-centre controlled trial on tight glucose control by intensive insulin therapy in adult intensive care units: the Glucontrol study. Intensive Care Med. 2009; 35: 1738-1748.
- ¹⁰⁹ Okabayashi T, Shima Y, Sumiyoshi T, Kozuki A, Tokumaru T, Iiyama T, Sugimoto T, Kobayashi M, Yokoyama M, Hanazaki K. Intensive versus intermediate glucose control in surgical intensive care unit patients. Diabetes Care. 2014; 37: 1516-24.
- ¹¹⁰ Marik PE, Preiser JC. Toward understanding tight glycemic control in the ICU: a systematic review and metaanalysis. Chest. 2010; 137: 544-51.
- ¹¹¹ Hassan Murad M, Coburn JA, Coto-Yglesias F, Dzyubak S, Hazem A, Lane MA, Prokop LJ, Montori VM. Glycemic control in non-critically ill hospitalized patients: a systematic review and meta-analysis. Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism 2012; 97: 49-58.
- ¹¹² Bilotta F, Rosa G. Glycemia management in critical care patients. World J Diabetes. 2012; 3: 130-4.
- ¹¹³ Solano T, Totaro R. Insulin therapy in critically ill patients. Curr Opin Clin Nutr Metab Care 2004; 7: 199-205.

- ¹¹⁴ Mitchell IA, Finfer SR, Bellomo R, Hignett T. Management of blood glucose in the critically ill in Australia and New Zealand. *Intensive Care Med* 2006; 32: 867-74.
- ¹¹⁵ Brown G, Dodek P. Intravenous insulin nomogram improves blood glucose control in the critically ill. *Crit Care Med* 2001; 29: 1714-9.
- ¹¹⁶ Rady MY, Patel BM, Larson JS, Helmers RA. Influence of individual characteristics on outcome of glycemic control in intensive care unit patients with or without diabetes. *Mayo Clin Proc* 2005; 80: 1558-68.
- ¹¹⁷ Thomas AN, Marchant AE, Ogden MC, Collin S. Implementation of a tight glycaemic control protocol using a web-based insulin dose calculator. *Anaesthesia* 2005; 60: 1093-110.
- ¹¹⁸ Jakoby MG, Nannapaneni N. An insulin protocol for management of hyperglycemia in patients receiving parenteral nutrition is superior to ad hoc management. *JPEN J Parenter Enteral Nutr.* 2012; 36: 183-8.
- ¹¹⁹ Oghazian MB, Javadi MR, Radfar M, Torkamandi H, Sadeghi M, Hayatshahi A, et al. Effectiveness of regular versus glargine insulin in stable critical care patients receiving parenteral nutrition: a randomized controlled trial. *Pharmacotherapy.* 2015; 35: 148-57.
- ¹²⁰ Hansen TK, Thiel S, Wouters PJ, Christiansen JS, Van den Berghe G. Intensive insulin therapy exerts anti-inflammatory effects in critically ill patients and counteracts the adverse effect of low mannose-binding lectin levels. *J Clin Endocrinol Metab* 2003; 88: 1082-8.
- ¹²¹ Van den Berghe G. How does blood glucose control with insulin save lives in intensive care? *J Clin Invest* 2004; 114: 1187-95.
- ¹²² Langouche L, Vanhorebeek I, Vlasselaers D, et al. Intensive insulin therapy protects the endothelium of critically ill patients. *J Clin Invest* 2005; 115: 2277-86.
- ¹²³ Vanhorebeek I, De Vos R, Mesotten M, Wouters PJ, De Wolf-Peeters C, Van den Berghe G. Protection of hepatocyte mitochondrial ultrastructure and function by strict blood glucose control with insulin in critically ill patients. *Lancet* 2005; 365: 53-9.
- ¹²⁴ Carr ME: Diabetes mellitus: A hypercoagulable state. *J Diabetes Complications* 2001; 15: 44–54.
- ¹²⁵ Kwoun MO, Ling PR, Lydon E, et al: Immunologic effects of acute hyperglycemia in nondiabetic rats. *J Parent Enteral Nutr* 1997; 21:91–95.
- ¹²⁶ Esposito K, Nappo F, Marfella R, Giugliano G, Giugliano F, Ciotola M, et al. Inflammatory cytokine concentrations are acutely increased by hyperglycemia in humans: role of oxidative stress. *Circulation.* 2002; 106: 2067-72.
- ¹²⁷ Aljada A, Ghanim H, Mohanty P, Syed T, Bandyopadhyay A, Dandona P. Glucose intake induces an increase in activator protein 1 and early growth response 1 binding activities, in the expression of tissue factor and matrix metalloproteinase in mononuclear cells, and in plasma tissue factor and matrix metalloproteinase concentrations. *Am J Clin Nutr.* 2004; 80: 51-7.

- ¹²⁸ Chaudhuri A, Janicke D, Wilson MF, Tripathy D, Garg R, Bandyopadhyay A, et al. Anti-inflammatory and profibrinolytic effect of insulin in acute ST-segment-elevation myocardial infarction. *Circulation*. 2004; 109: 849-54.
- ¹²⁹ Dandona P, Mohanty P, Chaudhuri A, Garg R, Aljada A. Insulin infusion in acute illness. *J Clin Invest*. 2005; 115: 2069-72.
- ¹³⁰ Steinberg H, Brechtel G, Johnson A, Fineberg N, Baron AD. Insulin-mediated skeletal muscle vasodilation is nitric oxide dependent. A novel action of insulin to increase nitric oxide release. *J Clin Invest*. 1994; 94: 1172-9.
- ¹³¹ Kantor PF, Dyck JR, Lopaschuk GD. Fatty acid oxidation in the reperfused ischemic heart. *Am J Med Sci*. 1999; 318: 3-14.
- ¹³² Oliver MF, Opie LH. Effects of glucose and fatty acids on myocardial ischaemia and arrhythmias. *Lancet*. 1994; 343: 155-8.
- ¹³³ Meyer C, Schwaiger M. Myocardial bloodflow and glucose metabolism in diabetes mellitus. *Am J Cardiol*. 1997; 80: 94A-101A.
- ¹³⁴ Lazar HL. Enhanced preservation of acutely ischemic myocardium using glucose-insulin-potassium solutions. *J Card Surg*. 1994; 9: 474-8.
- ¹³⁵ Lazar HL. Enhanced preservation of acutely ischemic myocardium and improved clinical outcomes using glucose-insulin-potassium (GIK) solutions. *Am J Cardiol*. 1997; 80: 90A-93A.
- ¹³⁶ Furnary AP, Gao G, Grunkemeier GL, et al. Continuous insulin infusion reduces mortality in patients with diabetes undergoing coronary artery bypass grafting. *J Thorac Cardiovasc Surg*. 2003; 125: 1007-1021.
- ¹³⁷ David G, Catalan I, Aversa M et al. Tromboxane biosynthesis and platelet function in Type II diabetes mellitus. *N Engl Med* 1990; 322: 1769-74.
- ¹³⁸ Jain SK, Nagi DK, Slavin BM, Lumb PJ, Yudkin JS. Insulin therapy in type 2 diabetic subjects suppresses plasminogen activator inhibitor (PAI-1) activity and proinsulin-like molecules independently of glycaemic control. *Diabet Med* 1993; 10: 27-32.
- ¹³⁹ Vespa P, Bergsneider M, Hattori N, et al. Metabolic crisis without brain ischemia is common after traumatic brain injury: a combined microdialysis and positron emission tomography study. *J Cereb Blood Flow Metab* 2005; 25:763-774.
- ¹⁴⁰ Silver IA, Erecinska M: Glucose-induced intracellular ion changes in sugar-sensitive hypothalamic neurons. *J Neurophysiol* 1998; 79: 1733-1745.
- ¹⁴¹ Oddo M, Schmidt JM, Carrera E, Badjatia N, Connolly ES, Presciutti M, Ostapkovich ND, Levine JM, Le Roux P, Mayer SA. Impact of tight glycemic control on cerebral glucose metabolism after severe brain injury: a microdialysis study. *Crit Care Med*. 2008; 36(12):3233-8.
- ¹⁴² Vespa PM, McArthur D, O'Phelan K, et al: Persistently low extracellular glucose correlates with poor outcome 6 months after human traumatic brain injury despite a lack of increased lactate: A microdialysis study. *J Cereb Blood Flow Metab* 2003; 23: 865-877.

- ¹⁴³ Schlenk F, Nagel A, Graetz D, et al: Hyperglycemia and cerebral glucose in aneurismal subarachnoid hemorrhage. *Intensive Care Med* 2008; 34:1200-1207.
- ¹⁴⁴ Parkin M, Hopwood S, Jones DA, et al. Dynamic changes in brain glucose and lactate in pericontusional areas of the human cerebral cortex, monitored with rapid sampling on-line microdialysis: relationship with depolarisation-like events. *J Cereb Blood Flow Metab* 2005; 25: 402-413.
- ¹⁴⁵ Vespa P, Boonyaputthikul R, McArthur DL, et al. Intensive insulin therapy reduces microdialysis glucose values without altering glucose utilization or improving the lactate/pyruvate ratio after traumatic brain injury. *Crit Care Med* 2006; 34: 850–856.
- ¹⁴⁶ Diaz-Parejo P, Stahl N, Xu W, et al: Cerebral energy metabolism during transient hyperglycemia in patients with severe brain trauma. *Intensive Care Med* 2003; 29: 544–550.
- ¹⁴⁷ Zygun DA, Steiner LA, Johnston AJ, et al: Hyperglycemia and brain tissue pH after traumatic brain injury. *Neurosurgery* 2004; 55: 877- 881.
- ¹⁴⁸ Kerner A, Schlenk F, Sakowitz O, et al: Impact of hyperglycemia on neurological deficits and extracellular glucose levels in aneurismal subarachnoid hemorrhage patients. *Neurol Res* 2007; 29: 647-653.
- ¹⁴⁹ Oddo M, Schmidt JM, Mayer SA, Chioléro RL. Glucose control after severe brain injury. *Curr Opin Clin Nutr Metab Care*. 2008; 11(2): 134-9.
- ¹⁵⁰ Schulingkamp RJ, Pagano TC, Hung D, Raffa RB. Insulin receptors and insulin action in the brain: review and clinical implications. *Neurosci Biobehav Rev* 2000; 24: 855-872.
- ¹⁵¹ Seaquist ER, Damberg GS, Tkac I, Gruetter R. The effect of insulin on in vivo cerebral glucose concentrations and rates of glucose transport/metabolism in humans. *Diabetes* 2001; 50: 2203-2209.
- ¹⁵² Deem S, Lee CM, Curtis JR. Acquired neuromuscular disorders in the intensive care unit. *Am J Respir Crit Care Med* 2003; 168: 735–739.
- ¹⁵³ American Diabetes Association. Standards of medical care in diabetes: 2012. *Diabetes Care* 2012; 35: S11–63.
- ¹⁵⁴ Moghissi E, Korytkowski M, DiNardo M, et al. American Association of Clinical Endocrinologists and American Diabetes Association consensus statement on inpatient glycemic control. *Diabetes Care* 2009; 32: 1119–31.
- ¹⁵⁵ McMahon MM, Nystrom E, Braunschweig C, Miles J, Compher C; American Society for Parenteral and Enteral Nutrition (A.S.P.E.N.) Board of Directors; American Society for Parenteral and Enteral Nutrition. A.S.P.E.N. clinical guidelines: nutrition support of adult patients with hyperglycemia. *JPEN J Parenter Enteral Nutr*. 2013; 37: 23-36.
- ¹⁵⁶ Crawford K. Guidelines for care of the hospitalized patient with hyperglycemia and diabetes. *Crit Care Nurs Clin North Am*. 2013 Mar; 25: 1-6.

- ¹⁵⁷ Finfer S, Wernerman J, Preiser JC, Cass T, Desai T, Hovorka R, et al. Clinical review: Consensus recommendations on measurement of blood glucose and reporting glycemic control in critically ill adults. Crit Care. 2013; 17: 229.
- ¹⁵⁸ Dungan K, Chapman J, Braithwaite SS, Buse J: Glucose measurement: confounding issues in setting targets for inpatient management. Diabetes Care 2007, 30: 403-409.
- ¹⁵⁹ Lyon ME, Baskin LB, Braakman S, Presti S, Dubois J, Shirey T: Interference studies with two hospital-grade and two home-grade glucose meters. Diabetes Technol Ther 2009, 11: 641-647.
- ¹⁶⁰ Boyd JC, Bruns DE: Monte Carlo simulation in establishing analytical quality requirements for clinical laboratory tests meeting clinical needs. Methods Enzymol 2009, 467: 411-433.
- ¹⁶¹ Breton MD, Kovatchev BP: Impact of blood glucose self-monitoring errors on glucose variability, risk for hypoglycemia, and average glucose control in type 1 diabetes: an in silico study. J Diabetes Sci Technol 2010, 4: 562-570.
- ¹⁶² Kitabchi AE, Nyenue E. Sliding scale insulin: more evidence needed before the final exit? Diabetes Care 2007; 30: 2409-10.
- ¹⁶³ Umpierrez GE, Smiley D, Jacobs S, et al. Randomized study of basal-bolus insulin therapy in the inpatient management of patients with type 2 diabetes undergoing general surgery (RABBIT 2 surgery). Diabetes Care 2011; 34: 256-61.
- ¹⁶⁴ Umpierrez GE, Palacio A, Smiley D. Sliding scale insulin use: myth or insanity? Am J Med 2007; 120: 563-7.
- ¹⁶⁵ Fell GL, Nandivada P, Gura KM, Puder M. Intravenous Lipid Emulsions in Parenteral Nutrition. Adv Nutr. 2015; 6: 600-10.
- ¹⁶⁶ Boisramé-Helms J, Toti F, Hasselmann M, Meziani F. Lipid emulsions for parenteral nutrition in critical illness. Prog Lipid Res. 2015; 60: 1-16.
- ¹⁶⁷ Vanek VW, Seidner DL, Allen P, Bistran B, Collier S, Gura K, et al. Novel Nutrient Task Force; American Society for Parenteral and Enteral Nutrition. Update to A.S.P.E.N. position paper: clinical role for alternative intravenous fat emulsions. Nutr Clin Pract. 2014; 29: 841.
- ¹⁶⁸ Tian H, Yao X, Zeng R, Sun R, Tian H, Shi C, et al. Safety and efficacy of a new parenteral lipid emulsion (SMOF) for surgical patients: a systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. Nutr Rev. 2013; 71: 815-21.
- ¹⁶⁹ Vanek VW, Seidner DL, Allen P, Bistran B, Collier S, Gura K, et al. Novel Nutrient Task Force, Intravenous Fat Emulsions Workgroup; American Society for Parenteral and Enteral Nutrition (A.S.P.E.N.) Board of Directors. A.S.P.E.N. position paper: Clinical role for alternative intravenous fat emulsions. Nutr Clin Pract. 2012; 27: 150-92.
- ¹⁷⁰ Li NN, Zhou Y, Qin XP, Chen Y, He D, Feng JY, et al. Does intravenous fish oil benefit patients post-surgery? A meta-analysis of randomised controlled trials. Clin Nutr. 2014; 33: 226-39.
- ¹⁷¹ Wei C, Hua J, Bin C, Klassen K. Impact of lipid emulsion containing fish oil on outcomes of surgical patients: systematic review of randomized controlled trials from Europe and Asia. Nutrition. 2010; 26: 474-81.

- ¹⁷² Manzanares W, Dhaliwal R, Jurewitsch B, Stapleton RD, Jeejeebhoy KN, Heyland DK. Parenteral fish oil lipid emulsions in the critically ill: a systematic review and meta-analysis. JPEN J Parenter Enteral Nutr. 2014; 38: 20-8.
- ¹⁷³ Manzanares W, Langlois PL, Dhaliwal R, Lemieux M, Heyland DK. Intravenous fish oil lipid emulsions in critically ill patients: an updated systematic review and meta-analysis. Crit Care. 2015; 19: 167.
- ¹⁷⁴ Palmer AJ, Ho CK, Ajibola O, Avenell A. The role of ω -3 fatty acid supplemented parenteral nutrition in critical illness in adults: a systematic review and meta-analysis. Crit Care Med. 2013; 41: 307-16.
- ¹⁷⁵ Pradelli L, Mayer K, Muscaritoli M, Heller AR. n-3 fatty acid-enriched parenteral nutrition regimens in elective surgical and ICU patients: a meta-analysis. Crit Care. 2012; 16: R184.
- ¹⁷⁶ Pradelli L, Eandi M, Povero M, Mayer K, Muscaritoli M, Heller AR, et al. Cost-effectiveness of omega-3 fatty acid supplements in parenteral nutrition therapy in hospitals: a discrete event simulation model. Clin Nutr. 2014; 33: 785-92.
- ¹⁷⁷ Mo Y, Hu X, Chang L, Ma P. The effect of ω -3 fatty acid supplementation in parenteral nutrition on the outcome of patients with sepsis: a systematic review and meta-analysis. Zhonghua Wei Zhong Bing Ji Jiu Yi Xue. 2014; 26: 142-7.
- ¹⁷⁸ Zhu M, Li X. Meta-analysis of structured triglyceride versus other lipid emulsions for parenteral nutrition. Nutrition. 2013; 29: 833-40.
- ¹⁷⁹ Singer P, Berger MM, Van den Berghe G, Biolo G, Calder P, Forbes A, et al. ESPEN Guidelines on Parenteral Nutrition: intensive care. Clin Nutr. 2009; 28(4):387-400.
- ¹⁸⁰ Bonet Saris A, Márquez Vácaro JA, Serón Arbeloa C; Spanish Society of Intensive Care Medicine and Coronary Units-Spanish Society of Parenteral and Enteral Nutrition (SEMICYUC-SENPE). Guidelines for specialized nutritional and metabolic support in the critically-ill patient. Update. Consensus of the Spanish Society of Intensive Care Medicine and Coronary Units-Spanish Society of Parenteral and Enteral Nutrition (SEMICYUC-SENPE): macro-and micronutrient requirements. Med Intensiva. 2011; 35 Suppl 1:17-21.
- ¹⁸¹ McClave SA, Martindale RG, Vanek VW, et al.; A.S.P.E.N. Board of Directors; American College of Critical Care Medicine; Society of Critical Care Medicine. Guidelines for the Provision and Assessment of Nutrition Support Therapy in the Adult Critically Ill Patient: Society of Critical Care Medicine (SCCM) and American Society for Parenteral and Enteral Nutrition (A.S.P.E.N.). JPEN J Parenter Enteral Nutr. 2009; 33: 277-316.
- ¹⁸² Canadian Critical Care Nutrition Clinical Guidelines. Summary of topics and recommendations. <http://www.criticalcarenutrition.com/docs/cpg/srrev.pdf>. May 28, 2009. Último acceso, octubre, 2015.
- ¹⁸³ Ortiz Leyba C, Montejo González JC, Vaquerizo Alonso C; Spanish Society of Intensive Care Medicine and Coronary Units-Spanish Society of Parenteral and Enteral Nutrition (SEMICYUC-SENPE). Guidelines for specialized nutritional and metabolic support in the critically-ill patient. Update. Consensus of the Spanish Society of Intensive Care Medicine and Coronary Units-

Spanish Society of Parenteral and Enteral Nutrition (SEMICYUC-SENPE): patient with sepsis. *Med Intensiva*. 2011; 35 Suppl 1:72-6.

¹⁸⁴ Sánchez Álvarez C, Zabarte Martínez de Aguirre M, Bordejé Laguna L; Spanish Society of Intensive Care Medicine and Coronary Units-Spanish Society of Parenteral and Enteral Nutrition (SEMICYUC-SENPE). Guidelines for specialized nutritional and metabolic support in the critically-ill patient. Update. Consensus of the Spanish Society of Intensive Care Medicine and Coronary Units-Spanish Society of Parenteral and Enteral Nutrition (SEMICYUC-SENPE): gastrointestinal surgery. *Med Intensiva*. 2011; 35 Suppl 1:42-7.

¹⁸⁵ Braga M, Ljungqvist O, Soeters P, Fearon K, Weimann A, Bozzetti F. ESPEN Guidelines on Parenteral Nutrition: surgery. *Clin Nutr*. 2009; 28: 378-386.

¹⁸⁶ Montejo González JC, Mesejo A, Bonet Saris A; Spanish Society of Intensive Care Medicine and Coronary Units-Spanish Society of Parenteral and Enteral Nutrition (SEMICYUC-SENPE). Guidelines for specialized nutritional and metabolic support in the critically-ill patient. Update. Consensus of the Spanish Society of Intensive Care Medicine and Coronary Units-Spanish Society of Parenteral and Enteral Nutrition (SEMICYUC-SENPE): liver failure and transplantation. *Med Intensiva*. 2011; 35: 28-32.

¹⁸⁷ Planas M, Fernández-Ortega JF, Abilés J; Metabolism and Nutrition Working Group of the Spanish Society of Intensive Care Medicine and Coronary units. Guidelines for specialized nutritional and metabolic support in the critically-ill patient: update. Consensus SEMICYUC-SENPE: oncohematological patient. *Nutr Hosp*. 2011; 26: 50-3.

¹⁸⁸ Grau Carmona T, López Martínez J, Vila García B; Metabolism and Nutrition Working Group of the Spanish Society of Intensive Care Medicine and Coronar units. Guidelines for specialized nutritional and metabolic support in the critically-ill patient: update. Consensus SEMICYUC-SENPE: respiratory failure. *Nutr Hosp*. 2011; 26 Suppl 2: 37-40.

¹⁸⁹ Van Gossum A, Cabre E, Hebutterne X, et al. ESPEN Guidelines on Parenteral Nutrition: gastroenterology. *Clin Nutr*. 2009; 28: 415-427.

¹⁹⁰ Plauth M, Cabre E, Campillo B, et al. ESPEN Guidelines on Parenteral Nutrition: hepatology. *Clin Nutr*. 2009; 28: 436-444.

¹⁹¹ Staun M, Pironi L, Bozzetti F, et al. ESPEN Guidelines on Parenteral Nutrition: home parenteral nutrition (HPN) in adult patients. *Clin Nutr*. 2009; 28: 467-479.

¹⁹² Bozzetti F, Arends J, Lundholm K, Micklewright A, Zurcher G, Muscaritoli M. ESPEN Guidelines on Parenteral Nutrition: non-surgical oncology. *Clin Nutr*. 2009; 28: 445-454.

¹⁹³ Anker SD, Laviano A, Filippatos G, et al. ESPEN Guidelines on Parenteral Nutrition: on cardiology and pneumology. *Clin Nutr*. 2009; 28: 455-460.

¹⁹⁴ Chumlea WC, Roche AF, Steinbaugh ML. Estimating stature from knee height for persons 60 to 90 years of age. *J Am Geriatr Soc*. 1985; 33: 116-20.

¹⁹⁵ Tack C, Pohlmeier H, Behnke T, Schmid V, Grenningloh M, Forst T, et al. Accuracy evaluation of five blood glucose monitoring systems obtained from the pharmacy: a European multicenter study with 453 subjects. *Diabetes Technol Ther*. 2012; 14: 330-7.

